

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

THÈSE

N°

186

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Françoise LE BRETON

née le 2 Juillet 1939 à PARIS 15°

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LE CANCER ARSENICAL DES PSORIASIQUES TRAITÉS

PAR LA LIQUEUR DE FOWLER

Président : M. Bernard DUPERRAT, Professeur

Année 1970

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Françoise LE BRETON

née le 2 Juillet 1939 à PARIS 15°

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LE CANCER ARSENICAL DES PSORIASIQUES TRAITÉS
PAR LA LIQUEUR DE FOWLER

Président : M. Bernard DUPERRAT, Professeur

UNIVERSITY OF LEEDS LIBRARY

THESE

DOCTORAT EN MEDICINE

1908

LEONARD J. BELL

DEPARTMENT OF MEDICINE

UNIVERSITY OF LEEDS



IT IS HEREBY CERTIFIED THAT

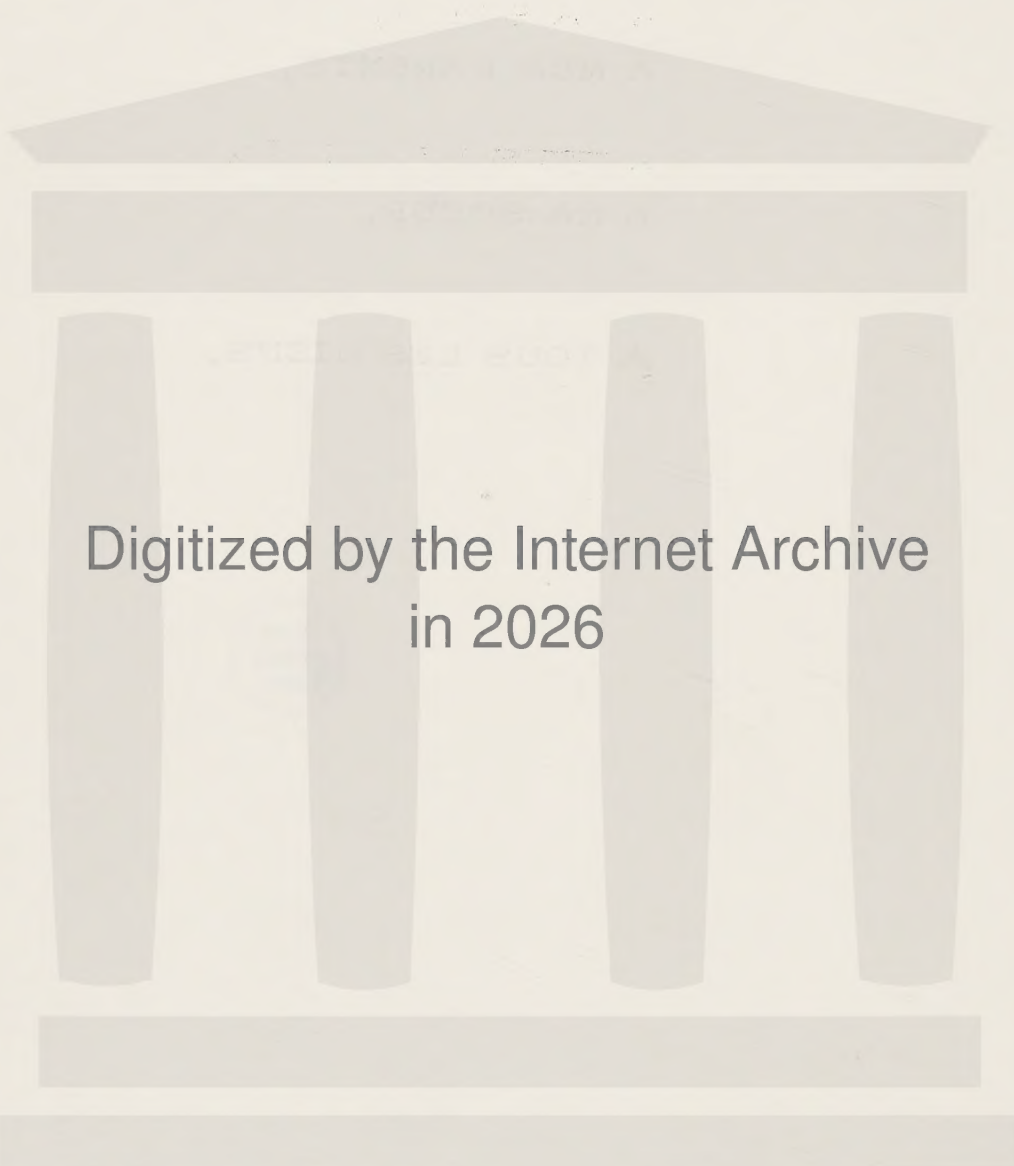
THIS THESIS IS THE PROPERTY OF THE UNIVERSITY OF LEEDS

UNIVERSITY OF LEEDS LIBRARY

A MES PARENTS,

A MA SOEUR,

A TOUS LES MIENS,



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551515_0026

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur Bernard DUPERRAT,

Professeur de Clinique Dermatologique
à la Faculté de Médecine de Paris,

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

qui a bien voulu nous confier le sujet de
cette thèse et nous a fait le grand honneur
d'en accepter la présidence.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici
notre respectueuse admiration pour son
précieux enseignement et pour le dynamisme
qu'il sait susciter autour de lui.

En témoignage de notre profonde reconnaissance
pour la grande bienveillance qu'il a toujours
manifestée à notre égard.

A Monsieur le Professeur agrégé Antoine PUISSANT,

qui nous a toujours accueilli avec sympathie.

En sincère remerciement.

A Monsieur le Docteur Maurice de SABLET,

Assistant de l'Hôpital Saint-Louis,

à qui nous saurons toujours gré de nous avoir inculqué les préceptes de la vénéréologie avec le souci constant d'une intransigeante objectivité.

A Monsieur le Docteur Robert PRINGUET,

Assistant de l'Hôpital Saint-Louis,

qui nous a largement fait profiter de sa culture médicale.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance pour la compréhension qu'il nous a toujours marquée.

A tous les médecins de la Polyclinique Alibert.

A nos Maitres d'Externat :

- A la mémoire du Professeur agrégé Jean FAUREL
- Monsieur le Professeur Michel LAMOTTE
- Monsieur le Professeur Michel GAULTIER
- Monsieur le Professeur Jean-Baptiste BOUVIER
- Monsieur le Professeur Bernard DUPERRAT
- Monsieur le Professeur agrégé Jean HEWITT.

Avec l'expression de notre vive gratitude.

A nos conférenciers d'Externat :

- Monsieur le Docteur Jacques QUEVAUVILLIERS
- Monsieur le Docteur Marcel GUIVARCH
- Monsieur le Docteur Max DORRA.

Qui ont guidé notre formation médicale.

A Monsieur le Professeur Etienne FOURNIER,

qui nous a fait bénéficier de sa clarté et de sa rigueur scientifiques.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude pour la confiance qu'il nous accorde.

- INTRODUCTION -

A propos de trois observations de cancers cutanés multiples survenus chez des psoriasiques traités par la liqueur de FOWLER nous rapellerons les dangers de cette thérapeutique.

- CHAPITRE PREMIER -

- OBSERVATIONS -

I - OBSERVATION DE Madame G... :

En 1964, Le Professeur DUPERRAT a examiné cette malade sur la demande de son chirurgien, Monsieur le Docteur CRESSON. Elle présentait une tumeur du pied droit avec métastases inguinales.

L'observation étant très complète, nous sommes forcés de la schématiser à l'extrême.

- 1) - Cette personne, née en 1902, appartient à une famille grevée de psoriasis. En effet, sa grand-mère maternelle avait été, sa vie durant, affligée d'un psoriasis très étendu.
- 2) - Madame G... a hérité du psoriasis de la grand-mère. Elle ne peut préciser la date exacte de l'apparition, vraisemblablement aux alentours de la puberté. Depuis lors, elle a présenté un psoriasis généralisé, mais non rhumatoïde, évoluant de manière chronique avec de brusques poussées. Toutes les parties du corps étaient atteintes, sauf le visage heureusement.

- 3) - A l'âge de vingt ans, c'est-à-dire en 1922, elle découvre dans un livre de médecine la liqueur de FOWLER et, de son propre gré, elle en prend vingt cinq à trente cinq gouttes par jour suivant l'inspiration du moment. "Ce traitement" est continué jusqu'à l'âge de quarante ans... Cette extraordinaire fidélité à la liqueur de FOWLER est expliquée par l'action remarquable sur le psoriasis. Dès qu'elle a une poussée, celle-ci est jugulée par des doses plus fortes.
- 4) - La première réflexion qui vient à l'esprit c'est que cette "cure" représente environ soixante quinze grammes d'acide arsénieux à l'état d'arsénite de potassium, absorbés en vingt ans.

La deuxième réflexion, c'est notre stupéfaction devant cette libre distribution par de nombreux pharmaciens, sans jamais la moindre ordonnance.

- 5) - Cependant, vers l'âge de quarante ans, apparaissent des signes d'intoxication : lourdeurs hépatiques, anorexie et surtout ambliopie. Un médecin, lui ayant dit que l'arsenic peut la rendre aveugle, elle arrête son traitement, d'autant plus qu'il existe un épisode mélanodermique accentué.
- 6) - En 1958, apparaît une plaie sous la malléole externe droite puis, en décembre 1963 un gros ganglion inguinal droit. Celui-ci est extirpé par le Docteur CRESSON qui fait en même temps un prélèvement sur l'ulcération du pied.
- 7) - Le premier février 1964, la situation est la suivante: en excellent état général, Madame G... ne se plaint de rien. Par contre, sur la peau, un musée Pathologique.

- a) - sous la malléole externe du pied droit une vaste ulcération néoplasique que le microscope confirme épithélioma spino-cellulaire;
 - b) - au pli inguinal, la cicatrice d'extirpation du gros ganglion métastatique vérifié;
 - c) - sur le flanc droit, un épithélioma pagétoïde de cinquante millimètres sur cinquante millimètres;
 - d) - sur la paume des mains et sur la plante des pieds, d'innombrables petites kératoses rugueuses;
 - e) - sur le dos enfin des plages discrètement mélanodermiques avec de petites mouchetures blanches;
 - f) - les téguments, dans leur ensemble, sont secs, amincis et presque ichtyosiques;
- 8) - Sur notre demande, le Docteur CRESSON pratique une exérèse de la tumeur du pied suivie de greffe ainsi qu'un curage ganglionnaire inguino-crural.
- En outre, pour faciliter la chasse de l'arsenic, on fait une cure de soixante millions d'Unités de Pénicilline.
- 9) - Nous avons revu la malade deux ans plus tard en bon état général avec de très belles cicatrices pédieuses et inguinales mais il reste toujours des kératoses rugueuses palmo-plantaires.

II - OBSERVATION DE Monsieur C... :

En novembre 1957, ce malade âgé de trente sept ans, tourneur sur métaux, consulte le Professeur DUPERRAT à la demande de son médecin traitant, le Docteur BARBILR, pour des lésions des mains.

Les paumes sont constellées d'éléments kératosiques, durs, verruciformes, de la taille d'une tête d'épingle.

Les mêmes lésions verruqueuses existent sur la face dorsale des doigts où elles sont plus grosses, sur le dos des mains et la face antérieure des poignets.

Les doigts sont un peu sclérodermiques. Le tronc a un aspect dyschromique et des papules lichénoïdes y sont disséminées. Les plantes des pieds sont normales, les muqueuses sont indemnes.

Dans les antécédents on trouvait la notion d'un psoriasis depuis l'âge de vingt deux ans. Au moment de l'examen, celui-ci se manifestait par :

- des ongles en dé à coudre,
- un placard psoriasique de la face interne des cuisses,
- des lésions érythémato-squameuses du visage et des oreilles.

Les kératoses des mains et la pigmentation du tronc apparues onze ans auparavant étaient très évocatrices d'arsenicisme, mais ce n'est qu'après plusieurs interrogatoires que le malade avouait qu'il avait pris très régulièrement depuis quatorze ans de la liqueur de FOWLER qu'il se procurait facilement.

La lecture des coupes histologiques fut faite par le Professeur B. DUPERRAT :

- le gros élément croûteux prélevé sur la main était un épithélioma spino-cellulaire au début avec un infiltrat inflammatoire très important;
- dans l'élément lichénien du dos existait une altération considérable de l'épiderme avec poikilocarynose et des troubles de la polarité cellulaire évoquant grossièrement une maladie de BOWEN.

Les dosages d'arsenic dans les urines avant et après B.A.L. n'ont pas permis de mettre en évidence une surcharge arsenicale.

III - OBSERVATION DE Monsieur V... :

Monsieur V... Jean, né le 15 juin 1911, voit apparaître en octobre 1964 une lésion verruqueuse de la paume gauche ; l'histologie après exérèse par électro-coagulation aurait confirmé le diagnostic de verrue ; deux récides rapprochées sont suivies d'électro-coagulation. Le Docteur PREAUX, voit le malade en mai 1965 lors de la troisième récide ; histologiquement il s'agit d'un épithélioma spino-cellulaire et l'amputation des trois derniers doigts est pratiquée. En décembre 1965, le Docteur PREAUX adresse Monsieur V... à la Clinique Dermatologique car depuis un mois apparaissent :

- de nombreux kératomes verruqueux des faces latérales et dorsales des doigts ;
- un élément verruciforme de l'éminence hypothénar droite dont l'examen histologique est lu par le Docteur MASCARO : "dans cette kératose verruqueuse il existe un petit foyer qui est déjà transformé en épithélioma bowéniforme".

En avril 1966, un an donc après l'exérèse de l'épithélioma spino-cellulaire ayant nécessité l'amputation de trois doigts, Monsieur V... revient consulter pour une adénopathie axillaire gauche d'aspect nettement néoplasique. Un curage ganglionnaire est immédiatement effectué et l'histologie confirme la métastase ganglionnaire d'épithélioma spino-cellulaire kératinisant. Une radiothérapie sur la région axillaire gauche complète l'intervention.

Le seul antécédent pathologique de ce malade est un psoriasis depuis l'âge de vingt ans pour lequel il a pris vers trente ans de la liqueur de FCWLER : il est monté de une à trente gouttes par jour à raison d'une goutte par jour, puis est redescendu de trente gouttes à une goutte par jour ; il a refait une demi-cure semblable et a ensuite arrêté le traitement car des troubles digestifs apparaissaient.

Aucun autre signe clinique d'arsenicisme chronique n'est retrouvé.

Le dosage de l'arsenic dans les urines pratiqué en mars 1966 révèle un taux normal.

- CHAPITRE II -

- L'ARSENIC ET SES DERIVES -

- GENERALITES :

L'arsenic, encore désigné parfois sous les noms de COBOLT, ARSENIC NOIR, REGULE d'ARSENIC, a fasciné beaucoup d'hommes :

- alchimistes,
- toxicologues,
- industriels,
- empoisonneurs.

Les anciens connaissaient l'arsenic sous la forme de quelques-uns de ses dérivés : ainsi le trisulfure ou orpiment qu'HIPPOCRATE utilisait comme ingrédient d'une pommade pour ulcère (7). BERTHELOT dans son étude sur les alchimistes grecs a constaté que la préparation de l'arsenic métalloïdique était indiquée dans des textes attribués à ZOSIME (Vème siècle); en Occident il semble qu'elle restât inconnue jusqu'au XIIIème siècle.

L'arsenic est très répandu dans la nature : si on ne l'y trouve qu'en quantités relativement faibles à l'état natif comme à Sainte-Marie-aux-Mines, ses composés sont présents dans de très nombreuses substances minérales, dans l'eau de mer, dans l'eau de certaines rivières et sources.

A cette dissémination très grande de l'arsenic correspond son existence constante dans les végétaux et les organismes ainsi que l'ont établi les recherches de A. GAUTIER et de G. BERTRAND (11) : l'élément As est un des vingt huit constituants constants de toute matière vivante.

CLASSIFICATION DES CORPS ARSENICAUX :

- 1 - L'arsenic As, élément métalloïdique, corps simple de la famille de l'azote et du groupe V_b de la classification périodique se présente sous des états allotropiques très différents, plus ou moins toxiques :
 - l'arsenic jaune, poison violent,
 - l'arsenic gris, de toxicité beaucoup plus faible.
- 2 - L'arsenic fournit un grand nombre de composés dont la toxicité est liée à leur solubilité dans l'eau et à leur pouvoir réducteur (35).

Ainsi, l'acide arsénieux, les arsénites et les arséniates très solubles dans l'eau sont très toxiques; mais les arsénites, du fait de leur grand pouvoir réducteur, sont plus toxiques que les arséniates, non réducteurs.

A - Les principaux dérivés minéraux de l'arsenic sont :

- l'anhydride arsénieux As_2O_3 ,
- les arsénites et parmi ceux-ci l'arsénite de potassium à partir duquel FOWLER fit son célèbre soluté,
- les arséniates.

La multiplicité des emplois de ces dérivés minéraux arsenicaux :

- dans l'industrie : extraction des minerais arsenifères, fabrication de produits chimiques.
- dans l'agriculture : comme raticides, insecticides.
- dans les arts : pigments des peintures.
- dans la thérapeutique,

explique :

- le nombre des intoxications aiguës, les plus retentissantes : criminelles, suicidaires, accidentelles (de source alimentaire ou thérapeutique).
- la fréquence des intoxications chroniques : professionnelles, thérapeutiques.

B - Les dérivés organiques de l'arsenic peuvent être classés en deux groupes selon que l'arsenic y est tri ou pentavalent et ont été utilisés spécialement en thérapeutique anti-syphilitique (42).

Parmi les arsenicaux trivalents, il faut citer plus particulièrement :

- l'arsphénamine ou Salvarsan,
- la néoarsphénamine ou Novarsénobenzol.

Parmi les arsenicaux pentavalents, il faut surtout mentionner :

- le méthylarsinate disodique ou Arrhénal,
- l'acétarsol ou Stovarsol et sa combinaison avec la diéthylamine ou Acétylarsan.

En règle générale, considérablement moins toxiques que les dérivés minéraux, les dérivés organiques peuvent être à l'origine d'accidents thérapeutiques très particuliers : (42)

- tous les arsenicaux trivalents et spécialement les arsénobenzènes peuvent produire :

- des accidents aigus graves surtout à la suite d'un traitement d'attaque à doses massives :

- . essentiellement des accidents de choc, et à cet égard la crise nitritoïde de MILIAN est l'accident le plus précoce et le plus dramatique,
- . plus rares que la crise nitritoïde, des atteintes viscérales diverses dont la plus importante est l'encéphalopathie arsenicale ou apoplexie séreuse de MILIAN survenant quarante huit heures après l'injection.

- des accidents cutané-muqueux :

- . éruptions du neuvième jour,
- . érythrodermie oedémato-vésiculeuse.

- tardivement des polynévrites analogues à celles signalées dans les autres formes d'arsenicisme chronique.

- les arsenicaux pentavalents sont beaucoup moins dangereux que les trivalents; cependant certains d'entre eux, et en particulier l'Acétylarsan sont susceptibles, surtout chez l'éthylique de provoquer des névrites optiques.

- METABOLISME :

On sait que l'arsenic est indispensable au bon fonctionnement endocrinien et qu'il participe au métabolisme normal.

Mais lors d'une agression arsenicale, quelle que soit la voie de pénétration dans l'organisme, ce dernier met en oeuvre des moyens de détoxication (35). Le corps arsenical est arrêté par :

- 1 - la barrière hépatique : l'arsenic, fixé par le parenchyme hépatique sous forme d'une combinaison organique, lèse la cellule hépatique, ce qui explique la grande sensibilité des éthyliques à l'arsenic.
- 2 - le système réticulo-endothélial : celui-ci serait susceptible de libérer les particules arsenicales dans l'organisme sous l'influence de facteurs divers, à plus ou moins longue échéance.
- 3 - les leucocytes qui phagocytent les particules arsenicales.

L'intoxication arsenicale se manifesterait quand les fonctions d'arrêt et de détoxication du foie et des leucocytes sont débordées (35).

- ELIMINATION DES ARSENICAUX :

Une grande partie de l'arsenic introduit dans l'organisme est excrétée dans les urines; une autre partie est éliminée par les fèces (35).

Quant à la peau et aux phanères, riches en protéines soufrées du type kératine, ils fixent l'arsenic de façon très stable : l'arsenic fixé ne peut être réabsorbé par l'organisme et s'élimine lors de la desquamation cutanée normale et de la pousse des phanères, mais en quantité très inférieure à celle excrétée par la voie urinaire.

- LESIONS BIOCHIMIQUES PROVOQUEES PAR LES

ARSENICAUX (42) :

Les arsenicaux ont une affinité élective pour les groupes thiols des tissus; ils bloquent les fonctions thiols des systèmes (cystéine - cystine) et (glutathion oxydé-glutathion réduit), transporteurs d'hydrogène, qui participent aux phénomènes d'oxydo-réduction,

- soit directement,

- soit par l'intermédiaire de certains enzymes dans la constitution desquels ils entrent et qui règlent les mécanismes de la respiration cellulaire et du métabolisme intermédiaire.

La toxicité d'un composé arsenical s'exerce surtout sur le système enzymatique agissant sur l'acide pyruvique : ainsi est bloqué à ce stade le métabolisme intermédiaire des glucides et des lipides.

Les lésions biochimiques de l'arsenic ne sont pas spécifiques, elles se retrouvent dans les intoxications par divers métaux lourds.

- LES ARSENICAUX ET LE B.A.L. :

Les arsenicaux ont une plus grande affinité pour les dithiols (qui leur offrent deux valences) que pour les monothiols (qui ne leur en donnent qu'une) et forment des combinaisons dithiols plus stables que les combinaisons monothiols.

PETERS, STOCKEN et THOMPSON (104) eurent l'idée d'introduire dans l'organisme des dithiols; non seulement ceux-ci se combinent à l'arsenic circulant mais encore arrachent le métalloïde aux groupes SH des cellules en régénérant ces derniers et en fournissant simultanément des complexes stables, peu toxiques, solubles, qui s'éliminent facilement.

Parmi les dithiols expérimentés, le dimercapto-2-3-propanol (dimercaprol) désigné sous le nom de BRITISH anti-Lewisite, par abréviation B.A.L., se trouva être le plus facile à manier et le plus actif.

On peut schématiser son action antidote :



La combinaison B.A.L. - As s'élimine sans se dissocier et est retrouvée dans les urines.

Il convient de rappeler que le B.A.L. possède des propriétés toxiques au delà de cinq milligrammes par kilogramme chez l'homme (42); il provoque un larmoiement, un ptyalisme, des nausées, des vomissements, des céphalées, des arthralgies et myalgies, une tachycardie et hypertension; des convulsions peuvent apparaître et la mort survenir dans le coma avec collapsus cardio-vasculaire. Les insuffisants rénaux ou hépatiques sont particulièrement sensibles aux effets toxiques du B.A.L. Outre ces accidents peuvent survenir des réactions allergiques.

- RECHERCHES TOXICOLOGIQUES :

1 - Prélèvements :

A - In vivo on dose habituellement l'arsenic dans les urines, les cheveux, les ongles et la peau.

Urines : il en faut 20 cm³ , échantillon moyen des urines de vingt quatre heures; la diurèse doit être indiquée pour calculer l'élimination journalière.

Cheveux : prélever six mèches, dont chacune représente une surface de 1 cm² de cuir chevelu. Poser deux ligatures, l'une proche de la racine, l'autre vers l'extrémité libre de telle manière que les portions de même âge se correspondent. Couper au ciseau courbe chaque mèche au ras du cuir chevelu.

Ongles : rognures, autant que possible.

Peau : un poids minimum de 200 milligrammes est nécessaire.

B - Les viscères : chaque viscère doit faire l'objet d'un prélèvement d'environ 5 grammes.

2 - Méthodes de dosage :

A - Les deux principales méthodes chimiques de diagnostic de l'imprégnation arsenicale sont :

- celle de MARSH,
- celle de CRIBIER, actuellement la plus utilisée.

- METHODE DE MARSH :

Principe - Après destruction des matières organiques les dérivés arsenicaux, sous l'action de l'hydrogène naissant, sont transformés en hydrogène arsénié, gaz entraîné par l'excès d'hydrogène et décomposé par la chaleur au-dessus de 300° C. en hydrogène et arsenic qui se condense par refroidissement en une tache visible et dosable par comparaison avec une gamme obtenue avec des quantités connues d'arsenic dans les mêmes conditions.

Sensibilité - La méthode de MARSH permet de déceler un centième de milligramme d'arsenic.

- METHODE DE CRIBIER :

Principe - L'hydrogène arsénié, produit comme dans la méthode de MARSH, provoque le virage au jaune d'un papier imprégné de bichlorure de mercure. La teinte est accentuée et fixée par passage dans un bain d'iodure de potassium; et l'importance de la surface virée est proportionnelle à la quantité d'arsenic mise en réaction.

Sensibilité - La méthode de CRIBIER permet de déceler des quantités d'arsenic inférieures au millième de milligramme.

B - Détection de l'arsenic dans les cheveux par la méthode de la radioactivité provoquée (61).

Le principe de cette méthode consiste à rendre radio-actif artificiellement l'arsenic contenu dans les cheveux par exposition dans un flux de neutrons. La radio-activité de chaque portion des cheveux est mesurée au compteur GEIGER ce qui permet une représentation graphique en portant en abscisses les portions de cheveux et en ordonnées le nombre d'impulsions comptées pour chacune des portions.

La courbe obtenue pour des cheveux normaux est une droite alors que pour les cheveux ayant une fixation arsenicale il est observé un pic. La mesure de la radio-activité de la même mèche vingt quatre heures après sa sortie de la pile atomique montre une décroissance générale avec conservation d'un pic pour les portions riches en arsenic. L'étalement de la base des pics indique la durée de l'imprégnation arsenicale des cheveux; compte tenu de la vitesse moyenne de la croissance des cheveux il est possible d'après la position de ces pics de déterminer approximativement les périodes d'imprégnation arsenicale anormale.

Il faut noter que l'arsenic normal des cheveux ne donne pas lieu à un pic, mais que seules les surcharges se traduisent par des pics.

3 - Résultats :

A - Valeurs normales :

L'étude de sa répartition montre que l'arsenic se localise plus particulièrement dans certains organes d'origine ectodermique : glandes (thyroïde par exemple), peau et phanères.

- Urines :

L'élimination urinaire normale varie entre 0,01 mg. et 0,10 mg. par vingt quatre heures; elle est fonction de l'alimentation : crustacés très riches en arsenic, légumes et fruits traités par les insecticides arsenicaux.

- Cheveux et poils :

Ils renferment normalement de 0,5 mg. à 5 mg. d'arsenic par kilogramme.

- Ongles :

4 à 10 mg. d'arsenic par kilogramme sont présents chez des sujets normaux.

- Peau :

Environ 1 mg. par kilogramme.

- Sang :

La teneur normale d'arsenic oscille peu autour de 0,005 mg. par litre; sa présence dans ce milieu n'est donc pas décelable pour des prises inférieures à 100 cm³.

- Viscères :

Il résulte d'un très grand nombre d'observations faites au cours d'examens toxicologiques que la quantité d'arsenic existant normalement dans l'organisme humain est de 2 à 3/10 de mg. pour la totalité des viscères et ne dépasse pas 1 mg.

B - Ce sont des valeurs légèrement supérieures à la normale qui s'observent lors d'une thérapeutique arsenicale en cours ou récente.

C'est alors qu'il est particulièrement intéressant de confirmer l'imprégnation de l'organisme par l'étude de l'élimination arsenicale dans les urines par le B.A.L. ou la pénicilline. Sous leur influence on observe une reprise de l'élimination de l'arsenic qui se traduit par une augmentation du taux de l'arsenic dans les urines.

- L'EPREUVE AU B.A.L. (35) :

- consiste à faire une injection intra-fessière profonde d'une dose de 3 mg. par kilogramme de B.A.L. solubilisé dans l'huile d'arachide. L'injection se fait en deux fois à six heures d'intervalle pour éviter dans la mesure du possible des accidents dus à une sensibilité individuelle. On dose l'arsenic dans les urines des vingt quatre heures qui précèdent la première injection afin de fixer la base de comparaison puis dans les différentes mictions pendant soixante douze heures.

- L'EPREUVE A LA PENICILLINE :

- consiste à faire une injection intra-fessière profonde de un million d'unités par jour de pénicilline pendant trois jours. L'arsenic est dosé dans les différentes mictions comme dans l'épreuve précédente.

La pénicilline, antibiotique soufré provoque une élimination arsenicale beaucoup plus importante que le B.A.L. (31) et offre en plus l'avantage de ne pas être toxique.

Il faut noter que l'élimination des dérivés minéraux, arsénites, arséniates, donnés à doses thérapeutiques est rapide (35) :

- une semaine après la dernière absorption, les taux d'arsenic dans les urines sont sensiblement normaux. C'est seulement dans les cheveux et les ongles qu'ultérieurement on trouvera des taux d'arsenic supérieurs à la normale; dans les cheveux, il est possible de déterminer, souvent avec une assez bonne approximation, l'époque de l'introduction de l'arsenic dans l'organisme en procédant à des dosages sur des portions de courte longueur repérées par rapport à la racine et en faisant intervenir la vitesse moyenne de croissance des cheveux. Cette possibilité est due au fait que l'arsenic se fixe sur les groupements SH de la kératine du cheveu et fait donc partie intégrante de sa constitution. L'arsenic n'est pas mobile dans la tige, mais s'éloigne simplement du bulbe au fur et à mesure de la croissance du cheveu (Van Itallie).

Le même phénomène se produit dans les ongles à partir de la matrice et le taux d'arsenic est maximum dans les bandes de MEES.

Lors d'examens toxicologiques on ne retrouve pas de trace dans les viscères d'une prise arsenicale thérapeutique habituelle après quinze jours.

Dans une imprégnation lente par faibles doses ce sont le foie, les reins, le cerveau, les muscles et les os qui renferment de l'arsenic en quantité notable (35).

- CHAPITRE III -

- LA LIQUEUR DE FOWLER ET LE PSORIASIS -

- HISTORIQUE :

Si, depuis la plus haute antiquité, certains corps arsenicaux étaient connus, ce n'est qu'au XIXème siècle que commença véritablement leur emploi en thérapeutique, avec :

- FOWLER, PEARSON, en Angleterre,
- HAULES, en Allemagne,
- FOEDERE, BOUDIN, en France.

Immédiatement, la thérapeutique arsenicale eut une grande vogue et fut préconisée comme modificateur de la nutrition, comme stimulant de l'hématopoïèse, comme sédatif du système nerveux, comme reconstituant dans le traitement de la cachexie, et dans celui de certaines dermatoses.

VEYRIERES (140) rapporte que ce furent BIETT, puis CAZENAVE, GIBERT et DEVERGIE qui utilisèrent les premiers en France l'arsenic en dermatologie. Parmi les nombreux dérivés de l'arsenic, l'arsénite de potassium sous forme de liqueur de FOWLER tint une place de choix.

Thomas FOWLER, né à York en 1736, médecin de l'hôpital des fous d'York, mentionna son célèbre soluté d'arsénite de potassium en 1786 dans son principal ouvrage "Résultats obtenus par l'emploi de l'arsenic dans diverses maladies et surtout les fièvres intermittentes".

COMPOSITION ;

Selon le Codex : le soluté d'arsénite de potassium sous forme de liqueur de FOWLER se formule :

- anhydride arsénieux un gramme.
- carbonate neutre de potassium ... un gramme.
- alcool à 90° douze grammes.
- alcoolat de Mélisse composé trois grammes.
- eau distillée Q.S. pour cent g.

Ce soluté renferme le centième de son poids d'acide arsénieux.

Doses maximales :

- pour une dose : cinquante centigrammes,
- pour 24 heures : un gramme cinquante centigrammes.

Il est soumis au régime du Tableau A de la réglementation des substances vénéneuses.

L'arsénite de potassium, dérivé minéral, est un arsénite trimétallique, alcalin, hydrosoluble.

PRESCRIPTION DE LA LIQUEUR DE FOWLER DANS LE PSORIASIS :

L'usage de la liqueur de FOWLER dans le traitement du psoriasis fut signalé pour la première fois dans une publication de GIRDLESTONE en 1806 (53).

Posologie : Classiquement (72), pour un adulte, on prescrivait la liqueur de FOWLER en commençant par dix gouttes en deux fois avant le repas et en augmentant de deux gouttes chaque jour jusqu'à un total de trente à quarante gouttes. Cette dose était maintenue une dizaine de jours, puis réduite de deux gouttes chaque jour.

Chaque cure était suivie d'une période de repos d'à peu près même durée.

EVOLUTION DES AVIS THERAPEUTIQUES :

Pendant une longue période, tous les auteurs (7) considérèrent l'arsenic, le plus souvent sous forme de liqueur de FOWLER, comme le meilleur traitement du psoriasis. A cet engouement succéda une période de peu d'enthousiasme. Mais, en 1926, VEYRIERES (140) écrit que le psoriasis est la deuxième grande indication de l'arsenic; il rétorque à ceux qui jugent qu'il est bien difficile d'apprécier la valeur de ce traitement sur une dermatose à évolution si capricieuse : "Le fait est peut-être exact, mais alors nous demandons qu'on nous montre un groupe de psoriasiques, indemnes depuis des années ou très améliorés sans qu'ils aient été soumis à l'usage de l'arsenic". Et, en 1936, BECHET (8), constate que la liqueur de FOWLER occupe encore une grande place dans le traitement du psoriasis. En effet, l'obtention de résultats appréciables fit poursuivre ce mode de thérapeutique alors que tant d'autres tombèrent dans l'oubli; d'une enquête faite en 1963 (41) il ressort que 73 p.100 des dermatologues allemands interrogés prescrivaient des préparations contenant de l'arsenic; et l'emploi de la liqueur de FOWLER est encore recommandé dans une documentation d'un laboratoire pharmaceutique français suivant le schéma d'ARRIGHI (5), dérivé des traitements de CASABIANCA et CHARFY.

Pourtant, depuis plusieurs années, de nombreux auteurs (10, 16, 18, 28, 39, 44, 107, 111), s'élèvent contre l'usage de la liqueur de FOWLER, car il ne peut y avoir de doute sur la réalité des effets nocifs à long terme de l'arsenic minéral utilisé dans un but thérapeutique. Parmi ces effets nocifs, les plus redoutables sont les tumeurs malignes, non seulement cutanées, mais aussi viscérales. Le caractère cancérigène de l'arsenicisme minéral médicamenteux (4, 44, 107, 109) est largement étayé par les observations concernant les lésions de l'arsenicisme chronique professionnel (19, 40, 50, 52, 112, 114, 132, 134) ou endémique par pollution des eaux (75, 81, 131, 138).

QUELQUES QUESTIONS SE POSENT A PROPOS DU TERRAIN PSORIASIQUE :

1 - Le psoriasis dégénère-t-il ?

BAZIN puis HARDY déclaraient que le cancer était si fréquent chez les psoriatiques qu'ils croyaient qu'il y avait un lien entre les deux maladies.

FORDYCE (46) faisait observer que le psoriasis comme d'autres affections cutanées chroniques était favorable au développement du cancer.

Ces auteurs ne mentionnaient pas la possibilité de l'interférence d'un traitement cancérigène, possibilité qu'HUTCHINSON (73) avait soulevée dès 1887.

En effet à partir d'une revue de la littérature, on s'aperçoit qu'il n'existe que de très rares cas de cancer cutané survenant chez des psoriatiques en dehors de tout traitement local radiothérapique et en dehors de toute arsénothérapie (48, 54, 117).

HAYES (65), sur une période de vingt ans, releva parmi mille cinq cent sujets admis avec le diagnostic de lésions cutanées malignes, deux cas dans lesquels la tumeur s'élevait sur une plaque de psoriasis en l'absence de toute histoire arsenicale ou radiothérapique :

- il s'agissait d'épithélioma baso-cellulaire sur une plaque de psoriasis de la tempe.

GIULLANI (54) publia l'observation d'un homme âgé de cinquante et un ans, psoriatique depuis vingt trois ans, dans laquelle un épithélioma spino-cellulaire se dressait sur un placard psoriatique.

Avec LAGERHOLM (80) on peut envisager trois hypothèses :

- la transformation directe du psoriasis,
- un phénomène de KOENER autour de l'épithélioma,
- une coïncidence, très probable dans les deux cas publiés par HAYES (65), étant donné la fréquence de l'épithélioma baso-cellulaire sur le visage.

- 2 - Le terrain psoriatique imprime-t-il des caractères particuliers aux signes de l'arsenicisme chronique minéral ?

Il n'en est rien, nous le verrons en étudiant ses manifestations.

- 3 - L'arsenic induit-il des cancers plus facilement chez les psoriatiques que chez les sujets atteints d'autres affections ?

D'après CURRIE (27), 50 p.100 des cas de cancers arsenicaux thérapeutiques surviennent chez des psoriasiques.

NEUBAUER (93) émit l'hypothèse qu'il ne s'agirait pas seulement d'une coïncidence; mais sans doute faut-il n'y voir qu'un reflet de la grande vogue du traitement arsenical dans le psoriasis.

Pratiquement, il est essentiel de ne pas méconnaître un cancer cutané chez un psoriasique (150), et pour cela d'examiner attentivement chaque élément sans se contenter d'assimiler toutes les plaques à celles qui ont permis d'emblée de porter le diagnostic de psoriasis.

4 - La liqueur de FOWLER joue-t-elle un rôle dans la transformation du psoriasis en mycosis fongoïde ?

La rareté de cette éventualité ne permet pas de s'en faire une idée.

- CHAPITRE IV -

- L'IMPREGNATION ARSENICALE

A PETITES DOSES REPETES -

- LES MANIFESTATIONS AIGUES OU SUBAIGUES :

Les manifestations aiguës ou subaiguës de l'arsenicisme chronique sont très rarement notées dans les antécédents de sujets atteints d'arsenicisme chronique médicamenteux : l'absorption répétée de petites doses insuffisantes pour déterminer des accidents remarqués n'entraîne en effet que des troubles discrets souvent rattachés à une autre cause.

Les plus précoces sont les troubles gastro-intestinaux et le catarrhe muqueux.

- les troubles gastro-intestinaux se manifestent sous la forme de nausées, d'algies épigastriques, souvent d'une diarrhée, modérées mais rebelles aux thérapeutiques habituelles et émaillées de paroxysmes.
- le catarrhe muqueux, sine materia, est également rebelle aux thérapeutiques habituelles et paroxystique ; mais surtout il est diffus ce qui le rend très évocateur :

- catarrhe bronchique associé à un catarrhe rhino-laryngo-pharyngé,
- stomatite catarrhale avec ptyalisme dont la recherche doit être systématique,
- catarrhe tubaire et conjonctival.

Un peu plus tardivement, apparaît la polynévrite,

- contemporaine des troubles des phanères, de l'apparition de la mélanodermie et des kératodermies,
- remarquable par l'intensité du syndrome douloureux et par sa localisation distale,
- précédée de céphalées frontales.

Les troubles sensitifs sont les plus précoces et les plus intenses.

Les troubles moteurs débutent :

- aux membres inférieurs, aux extenseurs des gros orteils, et aux muscles de la loge externe de la jambe,
- aux membres supérieurs, aux petits muscles de la main.

Les troubles trophiques sont nets dans ces territoires.

L'évolution de la polynévrite est régressive après la suspension du toxique.

Ces faits sont illustrés par l'étude de THIERS et collaborateurs (134) chez certains viticulteurs du Beaujolais ayant utilisé des arsénates comme insecticides vers 1941 : dès la première semaine de l'intoxication apparurent une laryngite et une bronchite passagères, bientôt suivies d'une polynévrite ainsi que de kératoses et d'une mélanodermie. La polynévrite régressive ne laissa qu'une abolition des réflexes achilléens.

- LES TROUBLES DES PHANERES :

Les cheveux secs et cassants tombent de façon variable.

L'examen systématique des ongles met assez souvent en évidence les bandes de MEES qui naissent à la racine de l'ongle et qui s'en éloignent au rythme de la croissance unguéale. Ces stries transversales, gris mat, fluorescentes en lumière de Wood, ont une grande valeur diagnostique mais ne sont pas pathognomoniques; ainsi, elles existent dans l'intoxication par le Thallium.

- LES CIRRHOSSES :

BANG en 1774 puis GEYER en 1898 (52) semblent être les premiers à rapporter la survenue d'anasarques à la suite d'ingestion arsenicale.

L'action hépatotoxique de l'arsenic n'étonne guère, puisque le foie est le premier entrepôt de l'arsenic. Les arsenicaux aussi bien organiques que minéraux entraînent une nécrose hépatique et l'administration de liqueur de FOWLER est un agent étiologique de cirrhose (47).

CAMI (22) relève dans la littérature trois cas de cirrhose survenant chez des psoriasiques prenant de la liqueur de FOWLER :

- le cas rapporté par HUTCHINSON (74) où la prise de liqueur de FOWLER pendant huit ans précéda l'apparition des signes cliniques d'insuffisance hépatique. L'arrêt de la liqueur de FOWLER entraîna la régression des signes.

- l'observation de HAMBURGER (62) décrit l'histoire d'un homme de quarante deux ans qui prit pendant dix ans de la liqueur de FOWLER avant l'apparition d'une ascite. L'assèchement de l'ascite suivit l'arrêt de l'intoxication.
- le malade de FRANKLIN (47) avait cinquante sept ans quand apparut un syndrome d'hypertension portale. Depuis deux ans, il avait ingéré l'équivalent de un gramme d'anhydride arsénieux.

Ces trois malades avaient une mélanodermie et une kératodermie palmo-plantaire, caractéristiques de l'arsenicisme chronique. Aucune autre cause de cirrhose n'ayant été retrouvée l'association de ces signes permit de relier la cirrhose à une étiologie arsenicale.

ROTH, (112, 113) étudiant les cirrhoses survenant chez les vigneron de Moselle exposés doublement à une intoxication arsenicale chronique sous forme d'inhalation d'insecticides et d'ingestion de vins arséniés, trouva :

- parmi ses vingt sept autopsies :
- treize cas de cirrhose post-nécrotique; parmi ces treize cas, six cas où la mort est due directement à l'atteinte hépatique secondaire à l'intoxication arsenicale chronique.
- parmi quatre vingt deux autopsies dénombrées dans les publications allemandes :
- vingt huit cas de cirrhose post-nécrotique.

Certains cas de cirrhose associaient des tumeurs multiples de la peau et des viscères relevant de l'intoxication arsenicale chronique.

Aucune notion précise quant au nombre d'années d'exposition au risque arsenicale, quant à la dose totale d'arsenic ne peut être donnée.

L'intoxication chronique arsenicale aboutit à entretenir une imprégnation arsenicale hépatique ; CAMI (22) a repris l'hypothèse que les cirrhoses arsenicales doivent probablement être rapprochées des cirrhoses expérimentales toxiques obtenues par des substances comme les sels de cuivre ou le plomb qui ont une action hépatotoxique : la répétition de petites lésions pendant longtemps induirait la réaction sclérogène du foie, quelle que soit la nature du toxique.

Selon HARREN et HEILEN, ROTH, (112) l'étude anatomo-pathologique de la cirrhose induite par l'arsenic mettrait en évidence des lésions différentes de celles de la cirrhose de LAENNEC ; dans cette dernière le foie est petit, de surface finement granuleuse et la sclérose dissociant le lobule hépatique a une disposition annulaire, tandis que dans l'agression arsenicale il existerait une hépatomégalie et il s'agirait d'une cirrhose post-nécrotique, macronodulaire, d'aspect très hétérogène microscopiquement.

En fait il est difficile de schématiser des lésions extrêmement complexes, variables d'un endroit à l'autre dans le foie et susceptibles de relever de causes associées, par exemple chez ces vigneron : intoxications éthylique et arsenicale.

Le diagnostic de cirrhose arsenicale se pose donc sur un ensemble de faits :

- existence clinique et biologique d'une atteinte hépatique cirrhogène,
- présence de signes cliniques d'intoxication arsenicale et, si celle-ci est en cours ou récente, mise en évidence par le laboratoire,
- notion d'intoxication chronique arsenicale par l'interrogatoire,
- absence nette d'autre étiologie cirrhogène.

La greffe d'un cancer hépatique (113) sur la cirrhose paraît une éventualité fréquente.

- LA MELANODERMIE :

DEVERGIE en 1857 attira le premier l'attention sur la pigmentation arsenicale qu'il décrivait sous le nom de "taches arsenicales".

Elle existe dans 30 p.100 des cas d'arsenicisme chronique (131), apparaît environ vingt mois après le début de l'exposition arsenicale et persiste indéfiniment.

C'est une pigmentation localisée au thorax et aux parties proximales des membres, prédominant ,

- aux parties normalement hyperpigmentées : aisselles, aréoles des seins, aines et périnée,
- aux zones de pression, de frottements, ou encore aux cicatrices.

Sa couleur varie du gris fer à la teinte du vieux cuivre et au noir.

Il en existe deux variétés :

- une forme diffuse mais régionale.
- une forme circonscrite :

- . en taches, "peau de ramoneur" avec des taches blanches "en gouttes de pluie" (39),
- . en réseau et R. DEGOS (32) a insisté sur l'aspect dyschromique et lichénoïde presque généralisé faisant penser à des séquelles de lichen ou à un parapsoriasis lichénoïde.

Cette pigmentation cutanée s'accompagne d'un état rugueux, squameux de la peau, lui donnant un "aspect crasseux" (B. DUPERRAT - 39).

Les muqueuses sont indemnes, à l'inverse de la maladie d'ADDISON où de plus la peau reste douce au toucher.

Cette mélanodermie primitive est à distinguer de la mélanodermie secondaire à l'érythrodermie vésiculo-oedémateuse de l'arsénothérapie organique.

- LES KERATOSES :

En 1851, HENOCK et ROMBERG rapportèrent à l'ingestion arsenicale certaines kératodermies; en 1887 HUTCHINSON (73) émit l'hypothèse que ces kératoses arsenicales étaient précancéreuses; HARTZELL en 1889 (64) confirma les liens successifs : arsenic, kératoses, cancers; en effet d'une revue de la littérature, il rapporta dix observations en plus de la sienne, qui présentent une remarquable uniformité quant aux caractères cliniques et à l'évolution :

- il s'agissait de psoriasiques anciens chez lesquels apparaissaient des kératoses verruciformes, électivement sur la paume des mains et la plante des pieds; ces kératoses s'ulcéraient successivement. Dans les huit cas où le traitement anti-psoriasique était noté, de l'arsenic avait été donné pendant longtemps à hautes doses. Dans les trois cas où le traitement anti-psoriasique n'était pas mentionné, HARTZELL n'excluait pas l'administration d'arsenic étant donné son emploi quasi universel dans le psoriasis (64).

. De telles kératoses surviennent chez des sujets indemnes de psoriasis soumis soit à une arsénothérapie minérale pour des affections diverses (102), soit à une imprégnation arsenicale professionnelle (27,134) ou endémique par pollution de l'eau (131,138).

- Caractères cliniques :

FIERZ (44) relève 40 p.100 de kératodermie palmo-plantaire dans deux cent soixante deux observations où la liqueur de FOWLER a été prescrite pour des dermatoses variées, pendant quelques semaines ou des années, de six à vingt six ans auparavant.

L'intervalle entre le début de l'imprégnation arsenicale et l'apparition des kératoses est en effet très variable :

- dans la statistique de MONTGOMERY (90), les kératoses arsenicales-surviennent un à vingt six ans après la première exposition; - NEUBAUER (93) confirme ces résultats : d'après dix-neuf cas dans lesquels la période de latence est notée, il relève une latence moyenne de huit ans avec des valeurs extrêmes allant de un à vingt ans.

Si, selon MONTGOMERY (90), la quantité et la durée de l'exposition arsenicale ne paraissent pas avoir d'influence sur la survenue des kératoses, FIERZ (44) pense au contraire qu'il y a une corrélation entre l'augmentation de ces deux incidences : hautes doses d'arsenic pendant longtemps et kératoses.

Les kératoses arsenicales (33) siègent électivement à la paume des mains et à la plante des pieds, mais peuvent exister en n'importe quel endroit du revêtement cutané; les muqueuses sont indemnes.

- Les kératoses des extrémités :

La paume des mains et la plante des pieds peuvent être intéressées simultanément ou séparément; l'atteinte est habituellement symétrique, plus ou moins importante. Si l'on soupçonne une intoxication arsenicale, on recherchera systématiquement la fluorescence caractéristique en lumière de WOOD des paumes et des plantes.

La kératodermie, parfois précédée d'une phase érythémateuse accompagnée d'hyperhidrose, peut être circonscrite ou diffuse.

Les formes circonscrites ou en ilots, les plus caractéristiques, peuvent être classées en (131) :

- Kératodermie punctiforme :

nombreux petits clous cornés de deux à cinq millimètres de diamètre plus palpables que visibles, donnant une sensation caractéristique à la poignée de main (134).

- Kératodermie verruqueuse :

consécutive probablement à la kératodermie punctiforme,

excroissances cornées, sèches, de forme et taille variables, de surface irrégulière.

- Kératodermie cratériforme :

petits bouchons cornés dans des dépressions cupuliforme.

- Kératodermie en bandes :

décrite par TELLO en 1951.

Les kératoses des extrémités siègent :

- à la main, électivement sur ses bords et sur l'éminence thénar; sur les faces latérales des doigts et leur base;

parfois sur le dos des articulations phalangiennes, le long du trajet des fléchisseurs,

- au pied, électivement sur le talon et les orteils.

Moins caractéristique est l'atteinte kératosique diffuse, jaunâtre, souvent craquelée, dont la bordure est soulignée d'un liseré érythémateux simulant une kératodermie congénitale d'apparition tardive.

Souvent la forme circonscrite et la forme diffuse s'intriquent.

Outre les kératoses des extrémités, peuvent être présentes des lésions kératosiques sur le reste du tégument, électivement sur les régions couvertes à l'opposé des kératoses séniles ou actiniques :

- petites papules squameuses,
- lésions érythémato-squameuses ou seulement squameuses.
- Les kératoses arsenicales ont une évolution variable :
 - parfois elles restent stationnaires,
 - rarement elles involuent après l'arrêt de l'intoxication (90, 102),
 - mais le plus souvent et c'est un des faits importants bien que tout apport toxique soit supprimé, elles se fissurent, deviennent douloureuses, prolifèrent et s'ulcèrent : c'est la dégénérescence épithéliomateuse; sur quatre vingt cinq cas de kératoses arsenicales MONTGOMERY (90) en dénombre dix sept qui évoluent vers la malignité.

Les caractères des kératoses arsenicales sont particulièrement bien mis en évidence dans la très curieuse observation rapportée par notre Maître B. DUPERRAT et par Mademoiselle L. REYROLLE : Monsieur O..., âgé de cinquante et un ans, fut hospitalisé dans le Service en mai 1962 pour une poussée de psoriasis généralisé; il existait :

- un psoriasis en plaques;

- une kératodermie palmo-plantaire à la fois diffuse et circonscrite : les paumes épaissies globalement par une carapace kératosique, jaunâtre, opaque étaient ponctuées de multiples verrucosités, les plantes des pieds avaient un aspect moins net, mais cependant portaient aussi de petites lésions verruqueuses;
- de petits éléments hémisphériques, verruqueux, fermes, indolores, disséminés soit sur les plaques de psoriasis, soit en peau saine sur les mollets et les bourses; certains ulcérés et bourgeonnants étaient des épithéliomas spino-cellulaires très actifs.

On apprenait que le malade, psoriasique depuis seize ans, n'avait reçu aucune arsénothérapie mais qu'il avait travaillé six ans à la mine de Salsigne à l'extraction et au traitement du minéral arsenical trente ans auparavant.

Ainsi ce psoriasique avait été victime d'une intoxication arsenicale professionnelle (40).

- Anatomo-pathologie :

Dans les kératoses arsenicales récentes, il existe une hyperkératose dans laquelle alternent des zones orthokératosiques et parakératosiques; à ces dernières correspond un remaniement in situ du corps muqueux qui traduit le caractère pré-épithéliomateux de la lésion; la basale est discrètement bourgeonnante. Ces images histologiques sont donc proches de celles des kératoses actiniques, mais elles ne s'accompagnent ni d'atrophie épidermique, ni de dégénérescence basophile du collagène (86).

Les auteurs américains dont LEVER (86) notent avec complaisance l'aspect "vacuolis" des cellules épithéliales, avec un petit noyau irrégulier et intensément coloré.

Certains même auraient pu porter le diagnostic de kératose arsenicale sur la seule biopsie (91).

Des formes de transition entre les lésions histologiques des kératoses et celles de la maladie de BOWEN sont souvent rencontrées (44).

C'est en épithéliomas spino-cellulaires que se transforment le plus souvent les kératoses arsenicales (86).

- Diagnostic :

Selon FRANSEN et TAYLOR (49), MONTGOMERY et WAISMAN (91), THIERS (135), la présence de kératoses ponctuées multiples des extrémités est suffisamment caractéristique pour permettre d'affirmer l'arsenicisme, même si le malade nie tout histoire arsenicale; cependant certaines formes de kératodermie congénitale ponctuée d'apparition tardive pourraient se discuter avant la dégénérescence.

- LES CANCERS CUTANES :

En 1887 J. HUTCHINSON (73) fut le premier à penser que la thérapeutique arsenicale per os pouvait aboutir à la formation de cancers cutanés possédant des caractères particuliers et le premier aussi à utiliser le terme "cancer arsenical" : dans les cinq cas qu'il rapportait, les épithéliomas siégeaient électivement ou essentiellement sur des lésions kératosiques préexistantes.

En 1899 HARTZELL (64), à partir des onze observations qu'il rassembla, concernant des cancers cutanés chez des psoriasiques traités par l'arsenic, confirma l'hypothèse de HUTCHINSON.

A la même époque, GEYER (59) décrivit parmi les habitants de Reichenstein, ville de Prusse, où étaient exploitées des mines arsenicales, des épithéliomas ayant débuté sur des "verrues arsenicales" des doigts.

Plus récemment, TELLO (128), dans la province de Cordoba (Argentine) où les eaux sont riches en arsenic, a relevé un pourcentage important de sujets qui associaient des cancers cutanés ayant des traits communs.

W.P. TSENG (138) a, de même, souligné la fréquence des cancers cutanés associés à des signes cutanés d'arsenicisme chronique parmi les habitants d'une région de la côte sud-ouest de TAIWAN au Japon où les eaux de puits artésiens sont arsenicales.

ROTH (114) en Moselle, THIERS (134) dans le Beaujolais, ont étudié les nombreux cas de cancers cutanés chez les viticulteurs utilisant des arsénates comme insecticides.

- Caractères cliniques :

L'intervalle libre entre le début de l'intoxication et celui du premier cancer cutané arsenical est variable mais généralement très long :

- Vingt huit ans, avec des valeurs extrêmes de seize à quarante quatre ans, dans la statistique de MONTGOMERY (90),
- Dix huit ans, avec des limites allant de trois à quarante ans, dans la statistique de NEUBAUER (93),
- Vingt ans, avec une fourchette de seize à vingt trois ans chez les viticulteurs du Beaujolais étudiés par THIERS (134).

Cette longue période de latence, retrouvée dans toutes les études (125), est la même quel que soit l'âge des malades lors de la première exposition arsenicale (134).

Lorsque des kératoses ont précédé la survenue des épithéliomas, cas le plus fréquent, cette période de latence se divise en deux temps :

- le premier correspond à l'intervalle entre le début de l'intoxication et l'apparition des kératoses, c'est-à-dire en moyenne huit ans, s'étendant de un à vingt ans, dans les dix-neuf cas où NEUBAUER (93) a pu préciser les dates,
- le second correspond à l'intervalle entre le début des kératoses et celui de leur dégénérescence; il est en moyenne de neuf ans s'étendant de un à vingt trois ans, dans les onze cas où NEUBAUER (93) a pu relever les dates.

Le cancer cutané arsenical apparait plus tôt que les autres cancers cutanés :

PYE SMITH conclut que dans un quart des cas les sujets n'ont pas plus de trente cinq ans.

NEUBAUER (93) sur cent quinze observations, relève un tiers de cas où les malades ont moins de quarante ans; dans plus de 60 p.100 des cas l'âge des sujets ne dépasse pas cinquante ans.

Dans son expérience personnelle, THIERS (135) note un âge moyen de cinquante ans.

La durée de l'exposition arsenicale et la dose totale d'arsenic ingéré ne paraissent pas jouer un rôle décisif dans la survenue du cancer (90). Ces faits sont illustrés par deux cas extrêmes :

- celui de MAC NEER (1934) où la prise de quinze gouttes par jour pendant trois semaines de liqueur de FOWLER (soit 0,19 gramme d'anhydride arsénieux) précéda de vingt ans l'apparition d'épithéliomas multiples chez un homme de cinquante ans.
- celui de APPLESTEIN (1941) où l'ingestion de liqueur de FOWLER à raison de quinze à vingt cinq gouttes par jour pendant vingt cinq ans (équivalent à environ 121 grammes d'anhydride arsénieux) précéda de trente cinq ans l'apparition d'épithéliomas multiples chez une femme de soixante ans.

Les cancers les plus fréquents et les plus connus sont ceux qui se développent sur les kératoses et spécialement celles des extrémités; nous l'avons déjà vu, à un ou plusieurs endroits les lésions kératosiques se fissurent, deviennent douloureuses, s'ulcèrent ou bourgeonnent; ainsi l'observation de HARTZELL (64) dans laquelle une femme de trente cinq ans, psoriasique depuis l'âge de quatorze ans, traitée par arsenic à hautes doses pendant de longues périodes, présenta une kérato-dermie palmo-plantaire qui s'ulcéra en plusieurs endroits. Les ulcérations d'un talon s'accompagnèrent d'une métastase ganglionnaire homolatérale qui s'accrut rapidement, s'infecta et entraîna la mort dans la cachexie.

Certains auteurs, parmi eux WILE en 1912 (147) pensaient que tous les épithéliomas arsenicaux avaient leur origine sur des lésions kératosiques, mais ce point de vue ne peut être soutenu devant les nombreux exemples de cancer survenant chez un même sujet à la fois sur les kératoses et sur la peau cliniquement saine : ce fut le cas chez cette malade de R. DEGOS (29), qui, psoriasique depuis la puberté, avait pris trente gouttes par jour de liqueur de FOWLER pendant quatorze ans régulièrement deux mois sur trois (équivalant à environ 30 grammes d'anhydride arsénieux). A quarante ans apparurent des lésions verruqueuses des mains qui successivement se transformèrent l'une en spino-cellulaire, l'autre en BOWEN, et, en dehors de toute kératose, apparurent deux épithéliomas pagétoïdes sur le flanc et le cou.

Enfin le cancer cutané arsenical peut exister en l'absence de signes dermatologiques évidents d'intoxication arsenicale (116).

Les cancers arsenicaux siègent électivement aux extrémités et au tronc; le visage n'est pas atteint habituellement.

Leur morphologie et leur évolution ne diffèrent pas de celles des autres cancers cutanés. (134). Cliniquement on peut reconnaître : des épithéliomas baso-cellulaires, des épithéliomas spino-cellulaires avec leur envahissement néfastique ganglionnaire et viscéral, des épithéliomas superficiels, des maladies de BOWEN; mais ce sont des cancers multiples (15, 131, 133) :

- chez un même malade coïncident ou se succèdent des types :

- variés : ainsi MEYHOFER (89) dénombra deux épithéliomas spino-cellulaires, trois maladies de BOWEN et quinze épithéliomas baso-cellulaires chez un psoriasique de quarante deux ans qui absorbait de la liqueur de FOWLER depuis l'âge de sept ans;

- ou de même nature : ainsi G.S. SCHWENZNER (122) rapporte le cas d'un psoriasique de cinquante trois ans qui depuis vingt sept ans ingérait de l'arsenic : une éruption d'épithéliomas baso-cellulaires survint sur tout le corps. G. GOETSCHER, Madame M. COLLIARD, G. ROUSSELET (55) étudièrent aussi une épithéliomatose multiple baso-cellulaire du tronc qui évoluait depuis sept ans chez un homme de soixante douze ans; celui-ci avait ingéré vers 1925 de la liqueur de FOWLER pendant deux ans (c'est-à-dire l'équivalent de 2,40 grammes à 4,80 grammes d'anhydride arsénieux) pour grossir; outre l'épithéliomatose, l'examen clinique révéla une kératodermie palmo-plantaire.

L'origine arsenicale de l'épithéliomatose multiple superficielle et de la maladie de BOWEN fut soutenue par ANDERSON (3), puis par TELLO (128, 131).

ANDERSON rapporta trois cas d'épithéliomatose multiple superficielle associée à une kératodermie palmo-plantaire; dans deux cas de l'arsenic fut trouvé en quantité ~~anormale~~ dans les urines, et dans un cas de l'arsenic fut décelé dans les tissus. A cette occasion ANDERSON analysa les cas d'épithéliomatose multiple superficielle publiés et conclut en faveur du rôle de l'arsenic dans leur grande majorité car il avait remarqué qu'une exposition préalable à l'arsenic, une kératodermie palmo-plantaire et une mélanodermie étaient souvent associées.

L'existence de maladie de BOWEN survenant dans un contexte identique amena ANDERSON à concevoir que l'arsenic pouvait aussi l'induire.

Cette théorie fut reprise par TELLO (131) qui s'appuie sur les nombreux cas d'épithéliomatose multiple superficielle et de maladie de BOWEN qu'il dépiste parmi les habitants de la province de Cordoba aux eaux arsenicales.

Il faut retirer de ces expériences que devant une épithéliomatose multiple superficielle ou une maladie de BOWEN surtout si elle comporte des lésions nombreuses, il est important de rechercher des antécédents d'exposition arsenicale et des signes d'arsenicisme chronique.

- Anatomo-pathologie :

- THIERS (134), sur trente cancers arsenicaux biopsiés chez sept viticulteurs présentant un arsenicisme chronique, dénombra :

- cinq épithéliomas baso-cellulaires,
- onze épithéliomas spino-cellulaires,
- quatorze maladies de BOWEN.

- SHU Y. (124) étudia deux cent trente huit cancers arsenicaux prélevés chez cent cinquante trois sujets et identifia :

- quarante six épithéliomas spino-cellulaires,
- trente six épithéliomas baso-cellulaires,
- cent trente neuf épithéliomas intra-épidermiques, dont dix huit kératoses en voie de dégénérescence, et cent vingt et un épithéliomas bowéniens.
- dix sept cas qui se partageaient en épithéliomas superficiels, variantes de maladie de BOWEN, et épithéliomas de BORST-JADASSOHN.

Ces travaux mettent bien en évidence la diversité des types histologiques des cancers cutanés arsenicaux.

Les cancers arsenicaux ont-ils des caractères particuliers ? :

MONTGOMERY et WAISMAN (91) remarquèrent l'existence en grand nombre de grosses cellules vacuolisées au noyau petit, irrégulier, très foncé dans le cancer spino-cellulaire et la maladie de BOWEN d'origine arsenicale; du fait de la rareté de telles cellules en grand nombre dans l'épithélioma spino-cellulaire et la maladie de BOWEN en dehors de toute imprégnation arsenicale, ils considérèrent que leur présence en grand nombre permettait de suspecter l'origine arsenicale de ces lésions. Mais d'une part cette vacuolisation est retrouvée inconstamment dans les cancers arsenicaux, d'autre part elle n'est pas pathognomonique (80).

- Diagnostic :

La présence de cancers multiples est évocatrice d'une étiologie arsenicale; on s'acharnera alors par l'interrogatoire à rechercher une imprégnation arsenicale ancienne et on examinera complètement le malade pour retrouver les autres signes dermatologiques de l'arsenicisme chronique.

La fréquence de cette étiologie est relativement grande puisque ARHELGER S.W. et KREMEN A.J. (4) dénombrèrent huit cas de tumeurs cutanées d'origine arsenicale médicamenteuse sur cent dix nouveaux cas de cancers cutanés en deux ans à la "Tumor clinic" de l'Hôpital de l'Université du MINNESOTA.

- CANCERS VISCERAUX :

Un autre risque moins connu de l'arsenicisme minéral chronique est la prédisposition aux cancers viscéraux.

Dans quelles circonstances peut-on parler de cancer viscéral d'origine arsenicale ?

- Le cancer viscéral s'associe à une mélanodermie, des kératoses, des épithéliomas cutanés typiques de l'arsenicisme et à des antécédents d'imprégnation arsenicale, il convient alors de rapporter son développement tardif à l'arsenic.
- Dans quelques cas le cancer viscéral est isolé, mais on retrouve la notion d'exposition arsenicale, l'association ne pourrait-elle être aussi bien une simple coïncidence ?

Des observations relatant l'histoire de sujets traités pour des états morbides divers par la liqueur de FOWLER ont bien mis en évidence la survenue de cancers viscéraux avec une fréquence non négligeable.

En 1953, ROBSON (109) publia six cas personnels de cancer bronchique chez quatre femmes et deux hommes; la liqueur de FOWLER leur avait été prescrite pour des affections telles que : rhumatisme, convulsions, asthme, et psoriasis dans trois cas. La durée d'administration variait de trois à quinze ans, mais la quantité totale de soluté ingéré était inconnue. La période entre le début de l'imprégnation arsenicale et les premiers signes cliniques de la tumeur bronchique s'étendait de dix sept à cinquante quatre ans. Tous les malades avaient des manifestations dermatologiques d'arsenicisme chronique isolées ou associées. Histologiquement, les épithéliomas bronchiques étaient tous du type indifférencié hormis un cas de spino-cellulaire. Il faut souligner que parmi ces six sujets, quatre étaient des femmes et trois d'entre elles avaient moins de cinquante ans; la survenue de cancer bronchique chez des femmes jeunes est tout à fait inhabituelle; en effet KREYBERG sur six cents cas de cancer bronchique ne releva que huit cas féminins. Sur les quatre femmes étudiées par ROBSON, une seule avouait fumer vingt cigarettes par jour; si, dans ce cas, les deux facteurs, tabac et arsenic, entraient en jeu simultanément, l'étiologie arsenicale paraît bien intervenir seule en ce qui concerne les autres malades de ROBSON.

Le même schéma est retrouvé dans les observations de ROSSET (111), SOMMERS (125), CALMAN, WILLIAMSON (148); ces auteurs rapportèrent des cancers bronchiques chez des psoriasiques anciens de sexe masculin qui tous avaient été soumis à la liqueur de FOWLER de vingt sept à trente années auparavant, qui tous avaient des manifestations cutanées typiques de l'arsenicisme depuis longtemps. Dans deux cas, l'histologie est mentionnée, il s'agit d'un épithélioma indifférencié et d'un épithélioma spino-cellulaire.

La fréquence des cancers bronchiques chez les vignerons ayant utilisé des antifongiques arsenicaux a été remarquée à plusieurs reprises que ce soit en Allemagne (115) ou en France; par exemple dans le Beaujolais, GALY (50) étudia trois cas de cancer bronchique associé à une kératodermie palmo-plantaire chez des sujets ayant employé des arsénates de chaux une vingtaine d'années auparavant pendant deux ans ; l'un des trois malades présentait en outre, une néoplasie linguale; dans deux cas l'examen histologique de la tumeur bronchique a pu être pratiqué; dans l'un il s'agissait d'un épithélioma peu différencié, dans l'autre d'un épithélioma épidermoïde à globes cornés avec dyskératose.

Outre ces épithéliomas bronchiques, des épithéliomas de la langue, de l'oesophage, de la vessie, de l'uretère furent rapportés (93, 125), associés aux modifications cutanées caractéristiques de l'arsenicisme aussi bien thérapeutique que professionnel.

Enfin, il faut s'arrêter sur les très intéressantes tumeurs hépatiques, particulièrement les hémangio-endothéliosarcomes.

W. REGELSON (107) étudia le cas d'un homme, psoriasique depuis l'âge de douze ans, qui prit la liqueur de FOWLER en commençant par une goutte par jour à doses croissantes, environ trente gouttes par jour de vingt cinq à quarante deux ans; ce malade contrôlait lui-même l'état de sa peau et pendant dix sept ans il ne resta jamais plus de deux semaines sans prendre le soluté. Sept ans après avoir supprimé la liqueur de FOWLER sur conseil médical, il présenta un ictère, une hépatomégalie, des oedèmes des extrémités puis rapidement une ascite. A quarante neuf ans, deux mois après le début de l'ictère, il mourut d'insuffisance hépatique.

Une kératodermie palmo-plantaire typique de l'arsenicisme chronique existait depuis plusieurs années; il n'y avait pas de cancer cutané.

Le foie était énorme (4 Kg.), nodulaire et jaune. La section était dure et l'aspect habituel lobulé était remplacé par des nodules hémorragiques, irréguliers, mal délimités; certains étaient entourés de larges bandes de sclérose. Microscopiquement, dans la plus grande partie du parenchyme hépatique, les travées des cellules hépatiques étaient assez bien conservées et la prolifération des cellules endothéliales néoplasiques s'infiltraient le long des capillaires sinusoides existant. En quelques endroits les cellules endothéliales néoplasiques formaient des nappes donnant l'aspect d'un sarcome dense constitué de cellules fusiformes; il existait de nombreuses mitoses et des cellules géantes tumorales multinuclées. Des plages de cellules hépatiques normales étaient présentes, parsemées de foyers hématopoïétiques extra-médullaires, et entourées de bandes de tissu scléreux, cicatrice de cirrhose.

On ne trouva pas de métastase, mais en plus de l'endothélio-sarcome du foie, existait une hyperplasie endothéliale de la rate.

Chez ce malade de REGELSON, étaient donc associés une cirrhose et un hémangio-endothélio-sarcome du foie.

Les liens entre les cancers hépatiques et l'imprégnation arsenicale minérale sont plus largement étayés par les cas survénant au cours d'intoxication professionnelle : dans ces conditions on dispose d'un grand nombre d'observations; les séries les plus importantes concernent les vigneron allemands.

LIEBERGOTT (87), parmi dix neuf cas d'arsenicisme chronique, releva dix-sept cas de cirrhose dont cinq cas présentaient une tumeur hépatique : dans trois cas il s'agissait d'un hépatome, dans deux cas d'un sarcome.

ROTH (112, 113), sur vingt-sept autopsies, dénombra treize cas de cirrhose post-nécrotique dont trois étaient associés à un hémangio-endothélio-sarcome.

Dans les observations précédentes l'exposition au risque arsenical avait duré de douze à dix-sept années. La période silencieuse allant du début de l'exposition arsenicale aux premières manifestations cliniques de la tumeur était de treize à vingt-deux ans. Tous les malades avaient des manifestations cutanées arsenicales, certains avaient un ou plusieurs cancers cutanés.

Comme les lésions malignes cutanées, les cancers viscéraux apparaissent donc après une longue période de latence, la durée d'exposition arsenicale ayant été variable; quant à la dose seuil d'arsenic elle est impossible à chiffrer.

Ils atteignent essentiellement les épithéliums et semble-t-il avec une certaine prédilection l'épithélium bronchique; ils ne présentent pas de caractère histologique particulier. Leur association à des cancers cutanés est inconstante (16).

Comme nous le verrons d'ailleurs dans les examens de laboratoire, on n'a jamais trouvé de teneur anormale en arsenic ni dans les tumeurs viscérales, ni dans les phanères, ce qui n'est pas incompatible avec une intoxication arsenicale ancienne.

A propos de l'existence de cancer profond au cours de l'arsenicisme chronique, il faut souligner les problèmes de l'association d'un cancer viscéral d'une part à une kératodermie palmaire, d'autre part à une maladie de BOWEN.

DOBSON et YOUNG (36) remarquèrent que les kératoses palmaires étaient quatre à cinq fois plus fréquentes chez les sujets ayant un cancer profond que dans un échantillon comparable de sujets indemnes de cancer.

Ces kératodermies ressemblent tout à fait à celles induites par l'arsenic; aussi les auteurs cherchèrent une exposition arsenicale ancienne, d'autres signes cliniques d'arsenicisme chronique chez ces sujets, mais sans résultat. Doit-on considérer la kératodermie et le cancer viscéral associé comme résultant d'une imprégnation arsenicale oubliée ou passée inaperçue, dont on ne peut plus faire la preuve par les dosages, ou doit-on considérer la kératodermie comme une manifestation paranéoplasique sans rapports arsenicaux ?

L'influence de l'arsenic dans le développement de la maladie de BOWEN est soutenue, nous l'avons déjà envisagée, par TELLO en Argentine (128), IMAMURA au Japon (75). La fréquence d'association de la maladie de BOWEN et d'un cancer profond a été soulignée par notre Maître B. DUFERRAT et coll. d'une part et par les auteurs anglo-saxons GRAHAM et HELWIG (58), PETERKA d'autre part : un malade sur trois présentant une maladie de BOWEN développe, dans les dix années qui suivent le diagnostic, un cancer profond; par ordre de fréquence décroissante on relève : les cancers bronchiques, les cancers du tractus digestif, les cancers génito-urinaires. A partir de ces faits, certains auteurs envisagèrent l'hypothèse d'un agent étiologique commun à la maladie de BOWEN et au cancer viscéral associé : l'arsenic; mais là encore les examens paracliniques ne permettent pas d'affirmer ce lien.

- CHAPITRE V -

- APPORT DU LABORATOIRE -

1 - L'imprégnation arsenicale à petites doses répétées est en cours ou récente :

Nous avons déjà signalé les valeurs trouvées dans ces circonstances; mais pour les cas d'intoxication récente qui ne donnent plus lieu à élimination arsenicale anormale, nous voulons insister à nouveau sur l'intérêt des épreuves au B.A.L. ou à la pénicilline capables de révéler une surcharge en arsenic.

2 - L'imprégnation arsenicale a cessé :

La détermination de la teneur arsenicale cutanée dans ces intoxications anciennes a donné lieu à des résultats contradictoires.

MONTGOMERY et WAISMAN (91), utilisant la méthode histochimique de JUSTUS modifiée par BRUNAUER puis OSBORNE, conclurent que les kératoses et les épithéliomas arsenicaux coïncidaient avec une concentration locale anormalement élevée d'arsenic; mais ils rapportèrent aussi des exemples :

- où la peau normale contenait plus d'arsenic que les lésions,
- où les kératoses ne contenaient pas d'arsenic chez des sujets dont les antécédents arsenicaux étaient certains.

NEUMANN (94), identifiant l'arsenic par la même technique, en trouva de grande quantité dans les tumeurs malignes de sujets dont l'arsenicisme pouvait être affirmé sur des notions étiologiques. La méthode histochimique de JUSTUS qui consiste à transformer l'arsenic tissulaire en trisulfure d'arsenic sous l'aspect de micro-cristaux à fort pouvoir réfractant, dont la couleur varie du brun-jaune au jaune-vert, presque toujours de la même taille, permet de situer l'arsenic dans la partie supérieure du derme, la couche cornée de l'épiderme, les follicules pileux, les glandes sébacées et les parois vasculaires, mais c'est une méthode qualitative qui ne permet pas de se faire une idée exacte de la valeur réelle de l'imprégnation.

SCOTT (123) étudia par la méthode de radioactivité provoquée la peau de dix sujets traités régulièrement par l'arsénite de potassium plusieurs années auparavant : la teneur en arsenic variait de 0,8 à 40 milligrammes par kilogramme, non seulement dans les kératoses et les épithéliomas mais aussi dans la peau apparemment saine, tandis que la peau de témoins indemnes de tout arsenicisme renfermait moins de 1 milligramme par kilogramme.

DOMONKOS (37), employant la même méthode sur cent quatre vingt trois échantillons cutanés de quatre vingt sept sujets dont :

- vingt sept sujets ayant ingéré la liqueur de FOWLER dans des buts thérapeutiques plusieurs années auparavant,
- soixante sujets sans antécédents arsenicaux,

trouva :

- dans la majorité des cas que la teneur en arsenic dans les épithéliomas était inférieure à celle de la peau normale voisine, et ceci non seulement dans les épithéliomas en dehors de tout arsenicisme, mais aussi dans les épithéliomas arsenicaux,
- une quantité d'arsenic un peu supérieure dans la peau apparemment normale des sujets à antécédents arsenicaux,
- qu'il n'existait pas de différence significative entre la quantité d'arsenic trouvée dans les épithéliomas arsenicaux et celle trouvée dans les épithéliomas sans étiologie arsenicale.

De ces travaux, il tira les conclusions suivantes :

- la teneur arsenicale de la peau ne paraissait pas jouer sur le développement du cancer;
- on ne pouvait pas se baser sur la quantité d'arsenic contenu dans la peau pour porter le diagnostic étiologique d'arsenicisme du fait des résultats discordants trouvés chez des sujets ayant ou non des antécédents d'intoxication arsenicale.

FERGUSSON (43), par la même méthode de radioactivité provoquée, ne trouva pas d'élévation significative de la quantité d'arsenic dans les kératodermies, les épithéliomas baso et spinocellulaires et les maladies de BOWEN prélevés chez cent six sujets suspects d'arsenicisme chronique.

L'élimination arsenicale est rapide, nous l'avons vu, et il n'est donc pas surprenant que, dans le cas d'une intoxication ancienne, la concentration arsenicale, dans la peau comme dans le reste de l'organisme d'ailleurs, soit redevenue normale. Ce fait est établi par de nombreuses observations (30, 50, 55, 112, 113, 114, 134).

Dans l'étude très complète que put faire W. REGELSON (107), l'arrêt de la prise de liqueur de FOWLER remontait à sept ans : peu de temps avant la mort de cet homme de quarante neuf ans due à un hémangio-endothéliosarcome du foie une cure de B.A.L. fut prescrite dans le but d'éliminer l'arsenic que W. REGELSON supposait stocké dans le foie : la comparaison des résultats des dosages d'arsenic dans les urines avant et après B.A.L. ne mit en évidence aucune élévation de l'élimination arsenicale. Les analyses quantitatives de la tumeur hépatique, des reins, de la rate, du cerveau, des muscles, des cheveux et de la peau ne décelèrent pas de teneur anormale d'arsenic.

En définitive, dans les intoxications anciennes, c'est le dosage de l'arsenic dans les ongles et dans les cheveux qui permet de remonter dans le cas où ces derniers sont assez longs à une imprégnation datant d'un an et plus, compte tenu que les cheveux poussent en moyenne de quinze millimètres par mois.

- CHAPITRE VI -

- ROLE CANCERIGENE DES ARSENICAUX -

S'il est admis depuis longtemps, comme il en ressort des faits cliniques, que l'arsenic favorise ou induit l'apparition d'épithéliomas, le mécanisme d'action en reste inconnu.

L'impossibilité de reproduire des cancers chez les animaux par ingestion d'arsenic ajoute à la difficulté des recherches (107).

Les lésions malignes surviennent essentiellement avec les composés minéraux de l'arsenic; les épithéliomas sont une très rare complication de l'arsénothérapie organique (4). C'est la forme minérale trivalente qui induit le plus fréquemment les cancers (68). Cette toxicité plus grande des arsenicaux minéraux trivalents a été confirmée par l'étude comparative des divers composés arsenicaux sur des cultures de tissus (118).

De nombreuses théories essaient d'expliquer le mécanisme de l'action cancérigène de l'arsenic, mais aucune n'est satisfaisante.

SCHAMBERG (119) soutint l'action cancérigène directe de l'arsenic; DUBREUILH (38), par contre, affirma que "c'est l'arsenic qui produit la kératose, mais la kératose évolue ensuite spontanément vers le cancer". Cette idée paraît au prime abord séduisante : en effet, d'une part la teneur en arsenic des épithéliomas est normale, d'autre part la kératose arsenicale comme la kératose actinique est un état pré-épithéliomateux se traduisant par les nombreuses altérations nucléo-cytoplasmiques de l'épiderme qui au bout d'un temps plus ou moins long évoluent obligatoirement vers la malignité; mais la théorie de DUBREUILH esquivé le premier problème : comment l'arsenic induit-il la kératose ? et n'explique par l'existence de cancers cutanés en dehors de toutes kératoses ni celle de cancers viscéraux.

CURRIE (27) suggéra que l'arsenic pourrait agir comme un irritant chronique cellulaire qui accélérerait la kératinisation et par suite provoquerait l'apparition des épithéliomas.

Pour TELLO (131), la prédisposition individuelle au cancer joue un rôle important : ce n'est que chez certains sujets que les lésions d'arsenicisme chronique apparaissent.

THRONE et MYERS émirent l'hypothèse que les variations symptomatiques individuelles pouvaient être dues à une élimination variable du métalloïde, d'autres soutinrent la théorie d'une fixation inconstante de l'arsenic.

Certains auteurs expliquent le cancer comme une conséquence de l'action toxique vasculaire de l'arsenic en s'appuyant sur des faits cliniques et expérimentaux :

- Chez les habitants de la côte sud-ouest de Taiwan où les eaux des puits artésiens ont une concentration anormalement élevée en arsenic, des gangrènes des extrémités connues sous le nom de "Blackfoot disease" sont fréquemment associées à la mélanodermie, aux kératoses et aux cancers arsenicaux, si bien que cette coexistence suggère à TSENG (138) que le "Blackfoot disease" relève aussi de l'imprégnation arsenicale chronique.
- Chez les vigneronns de Moselle, utilisant des arsénates comme insecticides, des atteintes vasculaires périphériques ont été également signalées.

BUTZENGEIGER (21) attribua ces signes vasculaires à une endartérite oblitérante provoquée par l'arsenic; expérimentalement il a été démontré que l'arsenic créait des lésions à la fois sur les gros vaisseaux et sur les capillaires; ces derniers perdent leur vasomotricité et leur perméabilité est augmentée.

Ces lésions vasculaires entraînent donc une ischémie et comme SANDERSON (116) le rappelle l'anoxie tissulaire prédispose aux tumeurs épithéliales.

Récemment, J. PETRES et M. HUNDEIKER (105), étudiant l'action de l'arséniate de sodium à la concentration de $0,5 \times 10^{-5}$ g/ml sur des cultures de lymphocytes de sujets normaux constatèrent :

- une diminution globale du nombre des mitoses,
- l'apparition d'une "pulvérisation chromosomique".

Ce phénomène, qui s'observe également sous l'action d'autres substances cancérigènes, traduirait une altération ou une diminution de la synthèse des acides nucléiques.

J. PETRES et M. HUNDEIKER attribuèrent à ce trouble de la synthèse des acides nucléiques la constitution de cellules anormales qui seraient ainsi le point de départ du cancer.

- CONCLUSIONS -

1°) - La liqueur de FOWLER, soluté d'arsénite de potassium, reste encore souvent le médicament favori des psoriasiques; nombreux sont ceux qui obtiennent des résultats positifs ne s'épuisant pas à la répétition des cures et qui se satisfont d'un blanchiment acquis à si bon compte : la prise quotidienne de quelques gouttes.

Aussi ces sujets se substituent au médecin et conduisent seuls leur traitement parfois pendant des décades sur la simple appréciation de l'état de leur peau; ceci d'autant plus qu'ils peuvent parfois se procurer sans la moindre ordonnance avec une facilité déconcertante ce toxique du Tableau A.

2°) - L'imprégnation arsenicale minérale thérapeutique, à petites doses répétées, entraîne essentiellement des effets tardifs dont les plus redoutables sont :

- les cirrhoses,
- les kératoses, états pré-épithéliomateux,
- les cancers cutanés et viscéraux.

3°) - Le rôle cancérigène de l'arsenic minéral est bien démontré non seulement en thérapeutique mais aussi dans l'industrie, dans l'agriculture et dans la pathologie de l'environnement.

4°) - Les cancers arsenicaux surviennent dans un contexte particulier :

- les sujets sont relativement jeunes,
- l'imprégnation arsenicale, de durée très variable, a débuté dix, vingt, trente ans auparavant,
- les cancers sont associés le plus souvent mais inconstamment aux autres signes cutanés de l'arsenicisme chronique :
 - . la mélanodermie,
 - . les kératoses, électivement palmo-plantaires.

a) - les cancers cutanés se distinguent par :

- . leur survenue fréquente sur les kératoses,
- . leur siège aux parties distales des membres et au tronc,
- . leur multiplicité et la diversité de leurs types histologiques chez un même sujet,
- . leur apparition successive bien que toute ingestion arsenicale ait cessé depuis longtemps.

b) - les cancers viscéraux atteignent essentiellement les épithéliums.

5°) - Les recherches toxicologiques ne permettent pas de confirmer le diagnostic clinique d'arsenicisme; les cures de B.A.L. ou de pénicilline ne mettent pas en évidence une surcharge arsenicale. L'ancienneté de l'intoxication explique que la teneur en arsenic de l'organisme est redevenue normale.

6°) - Au stade de ces manifestations tardives les seuls traitements sont :

- l'exérèse des kératoses à type préventif,
- le traitement des cancers adapté à leur nature.

Le pronostic vital est donc lié au type histologique des cancers cutanés et aux cancers viscéraux. Il faut revoir ces malades à intervalles réguliers pour surveiller l'apparition inéluctable de nouvelles tumeurs malignes.

7°) - On ignore s'il existe un seuil cancérigène et si oui, où il se situe, d'ailleurs peut-être est-il très bas et dépend-il en grande partie d'une prédisposition individuelle.

Dans ces conditions on ne peut raisonnablement continuer à prescrire la liqueur de FOWLER dans le psoriasis, affection qui n'engage pas le pronostic vital. L'abandon de cette thérapeutique reviendrait à une véritable mesure prophylactique du cancer.

Vu,
le Président de thèse,
Professeur B. DUPERRAT

Vu, le Doyen Honoraire
Administrateur Provisoire
de la Faculté de Médecine
Professeur G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris,
R. MALLET

- B I B L I O G R A P H I E -

- 1 - ALEXANDER A. - Carcinomenentwicklung auf psoriatischer Basis - Arch. Derm. Syph. - 1921, 129 (5).

- 2 - AMERSBACH J. - Superficial basal-cell-epitheliomatosis; ulcerating basal-cell-epithelioma with anaplastic change; plantar and palmar hyperkeratosis - Arch. Derm. Syph. avr. 1952, 65 (505-506).

- 3 - ANDERSON N.P. - Bowen's precancerous dermatosis and multiple benign superficial epithelioma - Arch. Derm. Syph. 1932, 26 (1052).

- 4 - ARHELGER S. W., KREMEN A.J. - Arsenical epitheliomas of medicinal origin. - Surgery - déc. 1951, 30 (977-986).

- 5 - ARRIGHI F. - Un traitement du psoriasis - Gaz. Méd. France - 1963, 70 (731-733).

- 6 - AYRES S., ANDERSON N.P. - Cutaneous manifestations of arsenic poisoning - Arch. Derm. Syph. - 1934, 30 (33).

- 7 - BECHET P.E. - Arsenic : history of its use in Dermatology - Arch. Derm. Syph. - 1931, 23 (110-117).

- 8 - BECHET P.E. - Psoriasis : a brief historical review - Arch. Derm. Syph. - 1936, 33/2 (327-334).

- 9 - BENECH J. - Arsenic et psoriasis - Soc. de Derm. - 1927, (50).

- 10 - BERLIN C., TAGER A. - Psoriasis complicated by cutaneous and visceral carcinomatosis due to ingestion of arsenic - Acta Dermato-Venereologia. 1962, 42/3 (252-255).
- 11 - BERTRAND G. - Annales de l'Institut Pasteur - 1902, 16 (553).
- 12 - BEUREY J., WEBER M., GURECKI H., VADOT J. - Intoxication arsenicale médicamenteuse - Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. - 1968, 75/4 (456-457).
- 13 - BILTZ G. - Beobachtung zur Frage des Psoriasiskarzinomes - Derm. Wschr. - 1953, 128/27 (667-671).
- 14 - BIRMINGHAM D.J., KEY M.M., HOLADAY D.A., PERONE O. - An outbreak of arsenical dermatoses in a mining community - Arch. Derm. - 1965, 91/5 (457-464).
- 15 - BORDA J.M., STRINGA S.G. - Un caso de intoxicación arsenical - Arch. Argent. Dermat. - 1955, 5/1 (84-86).
- 16 - BRAUN W. - Krebs an Haut und inneren Organen, hervorgerufen durch Arsen : ein Beitrag zu den berufsbedingten Arsen Spätschäden - Dtsch. Med. Wschr. - 1958, 83/20 (870-872 und 881).
- 17 - British Anti-Lewisite, its use and therapeutic value in arsenical intoxications. Report from the B.A.L. Conference, Medical Research Council, Lancet, London - 1947, 2/14 (497-498).
- 18 - British Medical Journal - Arsenic and cancer - 1968, n° 5599 (191).

- 19 - BUREAU Y. - Les dermatoses résultant de l'emploi des produits arsenicaux dans l'agriculture - Rev. Hyg. Méd. Soc. (Paris) - 1957, 5/6 (567-571).
- 20 - BURGNER J. - Gibt es ein echtes Psoriasisiskarzinom - Dermatologica - 1939, 80 (86).
- 21 - BUTZENGEIGER K. H. - Über periphe Zirkulationsstörungen bei chronischer Arsenvergiftung - Klin. Wschr. - 1950, 22 (523-527).
- 22 - CAMI M. - Contribution à l'étude des cirrhoses de l'intoxication arsenicale chronique - Thèse, Paris 1963, n°122.
- 23 - CARTAZ. - Développement d'un cancer sur une plaque de psoriasis du doigt - Bull. Soc. Anat. Paris - 1877, 11 (549).
- 24 - CHARACHE H. - Squamous cell epithelioma in psoriatic patches - Arch. of Derm. - 1938, 38 (241).
- 25 - CHEEVER A.W. - Psoriasis Multiple epitheliomas - Arch. Derm. Syph. - 1931, 23 (1189).
- 26 - CONTRERAS F. - Basaliomas multiples en psoriasis tratado con arsenico - Actas Dermo-Sifiliograficas - avr. 1960, 51/4 (203-209).
- 27 - CURRIE A.N. - The role of arsenic in carcinogenesis - British Med. Bull. - 1947, 4/5 - 6 (402-405).
- 28 - DEGOS R. - Psoriasis (in Dermatologie, Flammarion, Paris)
- 29 - DEGOS R., DELZANT O., HEWITT J. - Epitheliomatose multiple (Bowen, baso-et spino-cellulaires) au cours d'un arsenicisme chronique médicamenteux - Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. - 1954, 61/5 (510).

- 30 - DEGOS R., DELZANT O., REGNIER F. - Arsenicisme chronique, kératose arsenicale, épithélioma (Bowen) - Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. - 1950, 57/5 (559-560).
- 31 - DEGOS R., LORTAT-JACOB E., POULET J.,
LE BRETON R., REGNIER F. - Etude parallèle de l'élimination urinaire d'arsenic sous l'influence de la pénicilline, du B.A.L., du thiomalate de soude au cours d'un arsenicisme chronique - Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1950, 4 (408).
- 32 - DEGOS R., LORTAT-JACOB E., POULET J.,
REGNIER F. - Lésions cutanées de l'arsenicisme chronique - Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. - 1950, 60/2 (187-189).
- 33 - DELACRETAZ J. - Kératoses arsenicales. Rapport au Xème Congrès de Dermato-Syphiligraphie de langue française - Alger 1959 (60-65).
- 34 - DENK R., HOLZMANN - Acrodermatitis chronica atrophicansähnliches Hauterscheinungsbild nach chronischer Arsenintoxication - Med. Welt (Stuttg.) - 1966, 38 (2027-2028).
- 35 - DEROBERT L. - Arsenic et dérivés (in Intoxications et Maladies Professionnelles) - 1954 (140-219).
- 36 - DOBSON R.C., YOUNG M.R., PINTO J.S. - Palmar keratoses and cancer - Arch. of Derm. - 1965, 92 (553-556).
- 37 - DOMONKOS A.N. - Neutron activation analysis of arsenic in normal skin, keratoses and epitheliomas - Arch. of Derm. - 1959, 80/6 (672-677).
- 38 - DUBREUILH W. - Ann. Derm. et Syph. - 1910, 5/1

- 39 - DUPERRAT B. - Psoriasis (in Précis de Dermatologie, 1959, Masson, Paris).
- 40 - DUPERRAT B., Mlle REYROLLE L. - Arsenicisme professionnel chez un psoriasique - Bull. Derm. et Syph. - 1962, 69/3 (425-426).
- 41 - EHLERS G. - Klinische und Histologische Untersuchungen zur Frage Arzneimittebedingter Arsen - Tumoren - Z. Haut - Gesch. Kr. - 1968, 43/18 (763-774).
- 42 - FABRE R., TRUHAUT R., REGNIER M.T. - Traitement d'urgence des intoxications - 1956, G. DOIN Ed.
- 43 - FERGUSON A.G., DEWAR W.A., SMITH H. - Arsenic values in various skin diseases estimated by activation analysis - Arch. Derm. Syph., (Chicago) - 1960, 81/6 (931-935).
- 44 - FIERZ U. - Katamnestische Untersuchungen über die Nebenwirkungen der Therapie mit anorganischen Arsen bei Hautkrankheiten - Dermatologica (Basel) - 1965, 131/1 (41-58).
- 45 - FLINT E.R., GORDON J. - A case of squamous carcinoma of the scalp, associated with two rodent ulcers on the shoulder originating in a patch of psoriasis - Brit. J. Surg. - 1928, 16 (321).
- 46 - FORDYCE J.A. - The pathology of malignant epithelial growths of the skin - J.A.M.A. - 1910, 55 (1624).
- 47 - FRANKLIN M., BEAN W.B., HARDIN R.C. - Fowler's solution as an etiologic agent in cirrhosis - Am. J.M. Soc. - 1950, 219 (589).
- 48 - FRANKS A.G., BARNER J.L. - Basal cell epithelioma in a psoriatic patch - A.M.A. - Arch. Derm. - 1947, 55 (375).

- 49 - FRANSEN, TAYLOR - Arsenical keratoses and carcinomas -
Ann. Jour. Cancer - 1934, 22 (287-307).
- 50 - GALY P., TOURAINE R., BRUNE J., ROUDIER P.
GALLOIS P. - Le cancer pulmonaire d'origine arseni-
cale des vigneron du Beaujolais - Journ. Franç. Méd.,
Chir., Thoraciques - 1963, 17/3 (303-311).
- 51 - GATE J., PELLERAT J., BADINAUD A., COTTE J. -
Arsenicisme cutané chez un viticulteur. Action du
thiomalate de soude. Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. -
Paris 1949, 4 (371-372).
- 52 - GEYER L. - Über die chronischen Hautveränderungen beim
arsenicismus und Betrachtungen über die Messener-
krankungen, in Reichenstein in Schlesien - Arch. of
Dermat. u. Syph. - 1898, 43 (221-280).
- 53 - GIRDLESTONE Th. - Observations on the effects of Dr
Fowler's mineral solution in lepra and other diseases -
London Med. and Phys. J. - 1806, 15 (297).
- 54 - GIULIANI V. - Su un caso di psoriasi e cancro - Annali
Italiano di Derm. Sifilo. - 1951, 6/6 (279-291).
- 55 - GOETSCHER G. - E., Mme COLLIARD, ROUSSELET G. -
A propos d'un cas récent d'arsenicisme cutané - Revue
de Médecine - 1969, 9 (339-344).
- 56 - GOTZ H., SIXT J. - Erfahrungen über die perorale Behand-
lung der Psoriasis mit Arsen-Phenol - Münchener
Medizinische Wochenschrift - Sept. 1955, 97/55
(1155-1157).
- 57 - GRACIANSKY P. de, BOULLE S. - Atlas de Dermatologie -
Maloine, Paris, 1962.

- 58 - GRAHAM J.H., HELWIG E.B. - Bowen's disease and its relationship to systemic cancer - A.M.A. - Arch. Derm. - 1959, 80 (133-159).
- 59 - GRAHAM J.H., MAZZANTI G.R., HELWIG E.B. - Chemistry of Bowen's disease - Relationship to arsenic - J. Investig. Derm. - 1961, 37 (317-332).
- 60 - GRAY A.M.H. - Rodent ulcer occurring in a patch of psoriasis in the gluteal cleft - Brit. J. Derm. - 1912, 24 (325).
- 61 - GRIFFON H., LE BRETON R. - Intérêt de l'application de la méthode utilisant la radio-activité provoquée à l'étude de l'imprégnation arsenicale des cheveux dans un cas d'intoxication subaiguë - Journ. Méd. de Bordeaux et du Sud-Ouest - 1956, 134 (776-789).
- 62 - HAMBURGER Louis F. - Arsenical pigmentation and keratosis - Bull. Johns Hopkins Hosp. - 1900, 11 (87-91).
- 63 - HANNAY P.W. - Squamous cell epithelioma and psoriasis Arch. of Derm. and Syph. - 1949, 60 (430).
- 64 - HARTZELL M.B. - Epithelioma as a sequel of psoriasis and the probability of its arsenical origin - Am. J. M. Sc. - 1899, 118 (265).
- 65 - HAYES H. - Cancer développé sur psoriasis - Plast. Reconstr. Surg. - Juin 1961, 27/6 (620-623).
- 66 - HEBRA H. - Monatshefte f. praktische über die Entwicklung von epitheliom auf psoriatischer Basis - Dermatologie, 1887, 6 (1).
- 67 - HERMAN F.A. - The arsenic content of hair - Canad. Med. Ass. J. - 1954, 71/5 (496-497).

- 68 - HILL G.C. - Arsenic induced carcinoma of the skin and lung - Penn. Med. J. - 1964, 67/9 (35-38).
- 69 - HORACEK J. - Theoretické poznámky k léčeni arsenobenzoly - Československa dermatologie - Prague - 1949, 24/9 (356-364).
- 70 - HUGO N.E., CONWAY H. (Baltimore) - Bowen's disease : its malignant potential and relationships to systemic cancer - Plastic and Reconstructive Surgery - Févr. 1967, 39 (190-193).
- 71 - HUNDEIKER M., PETRES J. - Morphogenese und formenreichtur der Arseninduzierten Prakanzerosen Arch. Klin. Exp. Derm. - 1968, 231-4 (355-365).
- 72 - HURIEZ Cl., AGACHE P., - Psoriasis (in E.M.C.) - 1965, 12310 A 30.
- 73 - HUTCHINSON J. - Arsenic cancer - Brit. M.J. - 1887, 2 (1280).
- 74 - HUTCHINSON J. - Diet and Therapeutics - Arch. Surg. London - 1895, (389-391).
- 75 - IMAMURA S., ODAKA T. - Multiple Bowen's disease seen in a localized district with special reference to the aetiologic significance of arsenic (Japanese) - Acta Derm. Kyoto - 1962, 57/2 (99-115).
- 76 - JUNG H.D. PASEWALK, RUHLEBEN - Der Hautkrebs in epidermiologischen Sieht - Z. Ges. Hyg. - 1967, 13/2 (98-104).
- 77 - KADYROV. F.A., LANIN A.N. - Cancerous degeneration on the site of skin diseases - Vestn. Derm. Vener. - 1967, 41/11 (67-68).

- 78 - KRANTZ W. - Arsen in der Dermatologie : Beitrag zu einer Kritik der Therapie - Derm. Wschr. - 1952, 125/3 (50-53).
- 79 - LAGERHOLM B. - Cellular changes in the psoriatic epidermis-IV. Studies on the submicroscopic organization of epidermal cells of long term tissue cultures - Acta Derm. Venereol. - 1966, 46 (231).
- 80 - LAGERHOLM B., SKOG E. - Squamous cell carcinoma in psoriasis vulgaris - Acta Derm. Venereol. - 1968, 48 (128-136).
- 81 - LAI S. - Fréquence des dermatoses sur la côte sud-ouest de Taiwan (Japon) dont les eaux souterraines sont particulièrement riches en arsenic - Le Prosy (Japon) - 1963, 32/4 (177).
- 82 - LANE A. - Multiple epitheliomatous growths developing in psoriasis - Brit. M.J. - 1894, 1 (354).
- 83 - LANE C.G., GRAWFORD G.M. - Psoriasis, a statistical study of 231 cases - Arch. of Derm. and Syph. - 1937, 35 (1051).
- 84 - LE COULANT P., VITTE, TEXIER L., GORRICHON - Kératodermie arsenicale, cancer arsenical. Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. - 1956, 63/2 (209).
- 85 - LEFORT P. - Pour le traitement d'un psoriasis - Bull. Méd. (Paris) - 1955, 69/6 (181-182).
- 86 - LEVER W.F. - Kératoses arsenicales et épithéliomas - (in Histopathologie de la peau) Masson Ed. - 1969, (245).
- 87 - LIEBERGOTT G. - Zur Pathologie der Chronischen Arsenuersiftung - German Med. Mo. - 1949, 70 (855).

- 88 - MARGAROT J. - Le psoriasis - in Nouvelle Pratique Dermatologique - Paris, 7 (565-676).
- 89 - MEYHOFER W., KNOTH W. - Über die Auswirkung einer langjährigen antipsoriatischen Arsentherapie auf mehrere Organe unter besonderer Berücksichtigung andrologischer Befunde - Hautarzt - 1966, 17/7 (309-313).
- 90 - MONTGOMERY H. - Arsenic as an etiological agent in certain types of epithelioma - Arch. Dermat. and Syph. 1935, 32 (218).
- 91 - MONTGOMERY H., WAISMAN M. - Epithelioma attributable to arsenic - Journ. Inv. Derm. - 1941, 4 (365-380).
- 92 - MULLER H. - Zur Kenntnis der Naevobasaliomatose - Derm. Wschr. - 1965, 151/21 (540-547).
- 93 - NEUBAUER O. - Arsenical cancer : a review - Brit. J. Cancer - 1947, 1 (192-245).
- 94 - NEUMANN E., SCHWANK R. - Multiple malignant and benign epidermal and dermal tumours following arsenic - Acta Dermato. - Venereologia - 1960, 40 (400-409).
- 95 - NEXMAND P.H. - Carcinoma in psoriasis. Psoriasis and carcinoma in naevus pigmentosus. Atrophia e emanatione radii - Acta Derm. Venereol.-1955, 35 (200).
- 96 - NOVER A., KOINIS G. - Lésions de la rétine provoquées par l'arsenic - Klin. Monatsbl. Augenh. - mai 1967, 150/4 (535-537).
- 97 - OLIVIER J. - Dermatose chronique due à une intoxication arsenicale a minima - Arch. belge Derm. Syph. - 1950, 4/6 (285-289).

- 98 - ORMSBY O.S., MONTGOMERY H. - Diseases of the Skin. Ed. 8 - 1954. Lea and Febiger, Philadelphia (304).
- 99 - OSBORNE E.D. - Microchemical studies of arsenic in arsenical pigmentation and Keratoses - Arch. Derm. Syph. - 1925, 12 (773).
- 100 - OSBORNE E.D. - Microchemical studies of arsenic in arsenical dermatitis - Arch. Derm. Syph. - 1928, 18 (37).
- 101 - OSTERBERG H.E., GREENE W.S. - Modified electrolytic Gutzeit Method for rapid microdetermination of arsenic - J. Biol. Chem. - 1944, 155 (513).
- 102 - PASCHER F., WOLF J. - Cutaneous sequelae following treatment of bronchial asthma with inorganic arsenic: report of two cases - J. Amer. Med. Ass. - 1952, 148/9 (734-736).
- 103 - PETERKA E.S., LYNCH F.W., GOLTZ T.W. - An association between Bowen's disease and internal cancer - Arch. Derm. - 1961, 84 (623-628).
- 104 - PETERS R.A., STOCKEN L.A., THOMPSON R.H.S. - Traitement de l'intoxication arsenicale par le B.A.L. - Ann. de Derm. et Syphil. - 1947, 7/1 (15-16).
- 105 - PETRES J., HUNDEIKER M. - Chromosomen Pulverisation nach Arseneinwirkung auf Zellkulturen in vitro - Arch. Klin. Exp. Derm. - 1968, 231/4 (366-370).
- 106 - POZZI M. - Epitheliome du pied, développé chez un individu affecté de psoriasis - Bull. Soc. Anat. A Paris - 1874, 2 (587).

- 107 - REGELSON W., KIM U., OSPINA J., HOLLAND J.F. - Hemangioendothelial sarcoma of liver from chronic arsenic intoxication by Fowler's solution. Dept. of Med. A., Roswell Park Mem - Inst., Buffalo - Cancer (Philad.) - 1968, 21/3 (514-5 2).
- 108 - ROBERTSON J.W., CLEMENT K.W. - Squamous cell carcinomas following prolonged use of arsenic - The Ohio State Méd. Journal. Columbus - 1948, 44/3 (280-281).
- 109 - ROBSON A.O., JELLIFFE A.M. - Medicinal arsenic poisoning and lung cancer - Brit. med. J. - 1963, 2 (207).
- 110 - ROSSEBERG J. et Coll. - Berufsbedingte Arsen - Schädigungen der Haut (Übersicht und Ergebnisse einer Reihenuntersuchung) - Derm. Wschr. - 1967, 153/35 (977-987).
- 111 - ROSSET M. - Arsenical keratoses associated with carcinomas of the internal organs - Canad. Med. Ass. J. - 1958, 78/6 (416-419).
- 112 - ROTH F. - Über die Chronische Arsenvergiftung der Moselwinzer unter besonderes Berücksichtigung des Arsenkrebses - Zeit. Krebsforsch. - 1956, 61 (287-319).
- 113 - ROTH F. - Arsen-Leber-Tumoren - Zeitschrift Krebs Forschung, Bd - 1957, 61 (468-503).
- 114 - ROTH F. - Les séquelles de l'intoxication arsenicale chronique chez les vigneronns de la Moselle - Germ. Med. Mo. - 1957, 82 (211-217).
- 115 - ROTH F. - Bronchial cancer of Arsenic - Poison Vintingers - Virchows - Arch. Path. Anat. - 1958, 331/2 (119-137).

- 116 - SANDERSON K.V. - Arsenic and skin cancer - Derm. Soc. (London) - 1963, 49/2 (115-122).
- 117 - SAUCAZ, DASTE (Rabat) - Cancers cutanés multiples primitifs chez un psoriasis ancien - Bull. Derm. et Syph. - 1956, 63/2 (197-198).
- 118 - SAVCHUK W.B., LOY H.W. - Action de l'arsenic sur la croissance des cellules de mammifères in vitro - Proc. Soc. Exper. Biol. Med. - 1960, 105/3 (543).
- 119 - SCHAMBERG J.F. - Multiple cancer of the skin and keratosis following the long continued use of arsenic J. Cutan. Dis. - 1907, 25 (26).
- 120 - SCHIFF B.L. - Carcinoma developing in psoriatic lesions - R.I. Med. J. - 1960, 43/9 (567-568).
- 121 - SCHULZE W. - Die innere Behandlung der Psoriasis - Hautarzt - 1956, 7/2 (49-55).
- 122 - SCHWENZNER G., WALTHER H. - Multiples Basaliomes auf Psoriasis vulgaris nache längerer Arsenbehandlung - Zeitschrift für Haut und Geschlechtskrankheiten - 1960, 28/6 (204-209).
- 123 - SCOTT A. - The retention of arsenic in the late cutaneous complications of its administration - Brit. J. Derm. - 1958, 70/6 (195-200).
- 124 - SHU Ye , How S.W., LIN C.S. - Arsenical cancer of skin - Histologi study with special reference to Bowen's disease - Dept. of Pathologie. Nat. Taiwan Univ. Taipei. Cancer (Philad.) - 1968, 21/2 (312-339).
- 125 - SOMMERS S.C., M-C. MANUS R.G. - Multiple arsenical cancers of skin and internal organs - Cancer (Philad.) 1953, 6/2 (347-359).

- 126 - SROKA K.H. - Beitrag zur Bekämpfung der Erkrankungen durch Arsen oder seine Verbindungen - Therap. Umsch. - 1951, 817 (95-101).
- 127 - STOCKMAN R. - Chronic arsenic poisoning - Edimburg Medical Journ. - juil. 1921 (1-10).
- 128 - TELLO E.E. - Enfermedad de Bowen y su posible relacion con el hidroarsenicismo cronico regional endemico. Revista Argentina de Dermatosifilologia. Buenos Aires - 1949, 33/1 (27-32).
- 129 - TELLO E.E., FERRARIS L.V. - Le traitement des épithéliomas de l'hydro-arsenicisme chronique régional endémique par la Démécolcine - Dermatologica (Basel) - 1956, 112/8 (230-236).
- 130 - TELLO E.E. - On the pathology of arsenical cancer - Rev. Fac. Ciencias Med. Cordoba - 1961, 19 (265-270).
- 131 - TELLO E.E. - Les épithéliomas d'origine arsenicale - Laval Med. - 1963, 34/6 (762-768).
- 132 - THIERS H. CHANIAL G., RIVOIRE J. - Intoxication arsenicale professionnelle et cancers cutanés multiples - Arch. Mal. Prof. - 1962, 23 (90).
- 133 - THIERS H., COLOMB D., FAYOLLE J., ARCADIO F., NOVEJOSSE - Néo-plasmes multiples des mains et du thorax, développés chez un malade présentant un arsenicose chronique - Lyon Méd. - 1959, 201/10 (442-443).
- 134 - THIERS H., COLOMB D., MOULIN G., COLIN L. - Cancer cutané arsenical des viticulteurs du Beaujolais - Ann. Derm. et Syph. - 1967, 94/2 (133-168).

- 135 - THOMAS F., SEBRUYNS M., CUVELIER-BLYAN B.V.J.
Répartition chimique et mise en évidence histologique de
l'arsenic dans le cheveu au cours de l'empoisonnement
criminel chronique - Annales Médecine Légale. Paris -
1946, 26/2 (67-68).
- 136 - TILLAUX M. - Observation de psoriasis cutané transformé
en épithéliome - Bull. Soc. Chir. Paris - 1877, 11 (35¹).
- 137 - TRUHAUT R. - Les facteurs chimiques de cancérisation -
Biologie médicale - 1949, 38/1-2 (1-47).
- 138 - TSENG W.P., CHU H.M., HOW S.W., FONG J.M.,
LIN C.S., SHU Yeh - Prevalence of skin cancer in an
endemic area chronic arsenicism in Taiwan - Nat. Taiwan
Univ. Taipei - J. Nat. Cancer Inst. - 1968, 40/3
(453-463).
- 139 - VALLEE B.L., ULMER D.D., WACKER W.E.C. -
Arsenic toxicology and biochemistry - A.M.A. Arch.
Indust. Health - 1959-1960, 19/21 (132-151).
- 140 - VEYRIERES - L'arsenic - Revue Franc. Dermato-Vénérol. -
1926 - II (299).
- 141 - VILANOVA X., RUEDA L.A. - Epitheliomas cutaneos de
las regiones cubiertas - Acta Dermo-Sifiliogr. (Madrid) -
1962, 53/8 (435-439).
- 142 - VILANOVA X., SARRO PALAV J.A. - Barcelona - Folia.
Clin. Int. - 1958, 8/7 (279-287).
- 143 - VITTE M.G. - Quelques dosages d'arsenic dans les cheveux
au cours d'intoxication chronique - Annales de Médecine
Légale, Paris - 1948, 3 (164-165).

- 144 - WATRIN J., BEUREY J., MOUGEOLLE J., MICHON C. -
Thérapeutique par le thiomalate de soude au cours d'une
érythodermie post-arsenicale - Rev. Méd. Nancy - 1950,
75/Oct (417-420).
- 145 - WHITE J.C. - Psoriasis-verrucae-epithelioma; a sequence -
Am. J. Med. Sc. - 1885, 89 (163).
- 146 - WHITFIELD A. - Brit. J. Derm. - 1906, 18 (40).
- 147 - WILE U.J. - Arsenical cancer with report of a case - J.
Cutan. Dis. - 1912, 30 (192).
- 148 - WILLIAMSON A.W.R. - Arsenical skin cancer and lung
cancer : a report of two cases - Guy's Rep. - 1960,
109/1 (42-45).
- 149 - WORINGER Fr., MOISE R. - Mélanodermie et kératodermie
arsenicale - Bull. Soc. Fr. Dermato-syphil. - 1949, 2
(222-223).
- 150 - WRIGHT C.S., FRIEDMAN R.J. - Psoriasis and multiple
superficial epithelioma - Arch. of Derm. and Syph. -
1933, 27/1 (70-77).

